455

THÈSE

POUR LE DOCTORAT

UNIVERSITE DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1921 N°

Etude sur le Fonctionnement Rénal au cours de la Polyurie Hypophysaire

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

PAR

ROBERT DESOUTTER

Licencié ès-Sciences

Né à Hazebrouck, le 31 juillet 1888

Président de Thèse : M. ROGER, Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

PARIS

TYPOGRAPHIE A. DAVY

52, rue Madame

—

1921

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen : M. ROGER.

Professeurs : MM.

Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE.
Pathologie médicale	RENON.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	ACHARD. WIDAL. GILBERT. CHAUFFARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladie de l'encéphale	DUPRE.
Clinique des maladies cutanées et syphiliques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE.
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. LEJARS. HARTMAN. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BAR. COUTELAIRE. BRINDEAU.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laringologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.	MM.	MM.
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LE LORIER	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRF	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBOULLET	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERY	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE Henry	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AU SOUVENIR DE MES PARENTS

A CELLE QUI LES REMPLAÇA

A MA FEMME

A MA FILLE

A MON PRÉSIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

Officier de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine
Doyen de la Faculté de Médecine de Paris
Professeur de Pathologie expérimentale et comparée

A MON ONCLE

LE DOCTEUR DELASSUS

Doyen de la Faculté libre de Médecine de Lille
Chirurgien de l'hôpital Sainte-Eugénie

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ LIBRE DE MÉDECINE DE LILLE

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. BERGÉ

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANNIN

A MONSIEUR LE DOCTEUR SAINTON

A MONSIEUR LE DOCTEUR MACREZ

A MONSIEUR LE DOCTEUR LE BEC

A MONSIEUR LE DOCTEUR SCHULMANN

INTRODUCTION

Cette étude rentre dans le domaine chaque jour plus étendu des glandes à sécrétion interne. Le diabète insipide, autrefois si énigmatique, se trouve maintenant rangé dans une catégorie très précise de la pathologie : l'analyse clinique et expérimentale de ce trouble étonnant permet, on le verra, d'en rapporter la cause à des lésions de l'hypophyse dans la grande majorité des cas, laquelle apparaît, malgré sa taille réduite, chargée de si importantes fonctions de régulation (croissance, métabolisme, etc...).

L'intérêt que présente une pareille question n'est pas purement d'ordre médical, mais d'ordre biologique.

Dans la maladie de Basedow et le myxœdème, les cas extrêmes, les curiosités pathologiques, ont d'abord attiré l'attention et fait déterminer l'organe lésé. Il s'en est suivi un progrès sérieux de la physiologie thyroïdienne d'une part, du diagnostic des cas frustes et de la thérapeutique d'autre part.

Il en est de même ici : les énormes polyuries sont des curiosités (pas tout à fait des raretés, puisque nous en avons observé quatre de plus de 10 litres en l'espace d'un an). Elles sont une expérience naturelle instituée sur la régulation de l'eau dans l'organisme. Les polyuries légères, transitoires, se montreront fréquentes quond on les recherchera au milieu des autres troubles hypophysaires ou pluriglandulaires.

Ce chapitre de la pathologie est trop récent pour que les résultats acquis soient à l'abri de toute discussion. Aussi, avons-nous cru être utile en établissant, par de longues et minutieuses recherches, une bibliographie soigneuse arrêtée à 1920.

Nous avons rassemblé environ 120 observations détaillées. Beaucoup d'autres nous ont été inaccessibles. Les quelques expériences que nous avons pu réaliser sont dues à la bonne volonté rare d'un de nos jeunes malades.

C'est le résumé de ces observations que nous avons rédigé avec l'amical concours du docteur Schulmann, notre guide éclairé dans ce travail.

HISTORIQUE

On sait que sous le nom de diabète insipide ou polyurie essentielle, on désigne un syndrome dont le principal caractère consiste dans une émission exagérée et persistante de l'urine, sans glycosurie, sans lésion rénale, cardiaque ou artérielle actuellement connue.

Séparé du diabète sucré par Th. Willis, dès 1674, le diabète insipide a été pendant longtemps peu étudié. C'est Lacombe qui, soutenant une thèse en 1841 sur la polydypsie, donne le premier tableau clinique intéressant de la polyurie essentielle : il signale en particulier sa plus grande fréquence chez l'homme et la prédominance de l'élément nerveux dans sa genèse. Dans les années qui suivent, les auteurs se bornent à préciser les caractères urologiques de ce syndrome, indépendant de toute simulation et le distinguent des grandes polyuries des hystériques ; ils relèvent également le rôle étiologique des traumatismes crâniens, des lésions encéphaliques siégeant en particulier au voisinage du 4e ventricule, de certaines infections, telles que la tuberculose, la syphilis, la fièvre typhoïde.

Ce sont les physiologistes qui, tout d'abord, précisent les rapports existant entre le débit urinaire et la sécrétion pituitaire, mais il convient de distinguer deux étapes dans le cours des investigations entreprises sur ce sujet.

Oliver et Schäfer, en 1895, observent que l'injection d'extrait

hypophysaire dans le sang amène une vaso-constriction pendant un temps très court, puis une remarquable vaso-dilatation, entraînant une augmentation du débit urinaire. Magnus et Schäfer, puis Herring (1901) retrouvent cette action diurétique des extraits pituitaires, ils l'attribuent à une excitation directe des cellules rénales, en raison de l'absence de parallélisme existant entre cette polyurie, l'élévation de la pression sanguine et l'accroissement de volume du rein. Schäfer émet l'idée d'un principe diurétique exerçant sur le rein une action analogue à celle de la secrétine sur le pancréas. Hallion (1907), Houghton et Merrill, King et Stoland (1908) attribuent la polyurie produite à une augmentation du volume du rein et de la pression du sang. Pal et Cow (1909) retrouvent l'action vaso-dilatatrice de l'extrait pituitaire sur les vaisseaux rénaux, action que Mac Cord considère comme spécifique pour la seule circulation rénale, tous les autres vaisseaux de l'organisme subissant, sous la même influence, une vaso-constriction des plus nette.

D'après ces expériences, les physiologistes sont tous bien d'accord pour assigner aux extraits hypophysaires une action polyurique.

En 1912, cependant, Pentimalli et Quercia, utilisant le rein isolé de lapin, reconnaissent, après l'injection d'extrait hypophysaire, une diminution importante de la diurèse et de la circulation veineuse, Franck (1912), Römer (1914) retrouvent cette oligurie chez le chien et le lapin cathétérisés d'heure en heure ; Marcel Garnier et Schulmann précisent le rôle essentiel du lobe pituitaire postérieur ; von Meyenberg évalue la durée de l'action de l'extrait sur le rein à huit et dix heures.

L'accord est loin d'être fait sur cette question. En 1913, des expérimentateurs de la valeur de Falta et Schwarz, de Biedl, croient encore à l'action polyurique du lobe postérieur de l'hypophyse et dans le commerce on vend encore actuellement de l'extrait hypophysaire comme diurétique. Nous verrons plus loin les causes possibles de ces divergences d'appréciation et de résultat.

Ainsi donc, mis en éveil par les recherches de la physiologie, les médecins ont trouvé, dans un nombre de diabètes insipides, des lésions anatomiques hypophysaires. Les perfec-

tionnements de la technique radiographique ont pu, à leur tour, permettre de reconnaître, dans certains cas, la vie durant, un élargissement de la selle turcique, qui, joint à des troubles oculaires, ont autorisé des cliniciens tels que Sprinzel, Meyer, à préciser l'origine d'une polyurie. C'est là un diagnostic qui n'est point exceptionnel aujourd'hui, soit que le diabète existe à l'état isolé, comme dans le cas publié par André Bergé, soit qu'il surgisse au cours d'un syndrome pituitaire caractérisé.

En 1913, Farini montre que la polyurie du diabète insipide est radicalement modifiée par l'injection d'extrait hypophysaire, qui produit toujours une diminution considérable du taux des urines. Cette action retrouvée depuis dans tous les cas typiques, nous semble pathognomonique et de la plus haute importance.

Les observations se multiplient depuis 1914, nous verrons cependant, chemin faisant, que quelques obscurités demeurent encore dans cet important chapitre, où le problème posé touche à la fois à la physiologie et à la médecine expérimentale.

La polyurie hypophysaire est-elle un syndrome d'hyperfectionnement glandulaire (Falta) ou bien au contraire d'hypofonctionnement ou de dysfonctionnement, ainsi que la logique semblerait le démontrer en présence de nombreuses constatations anatomiques révélant un parenchyme presque entièrement amorphe ou dilacéré ?

Toute la glande, par ailleurs, n'a pas semblable action pour la régulation de l'eau : les seules cellules de la *pars intermedia* jouiraient de cette propriété (Herring, Cushing), peut être aussi la portion sécrétoire postérieure, en aucun cas le lobe antérieur ne semble avoir pareille fonction.

A côté du diabète insipide hypophysaire, Camus et Roussy ont montré qu'une lésion produite superficiellement dans la région basilaire optopédonculaire peut déterminer une polyurie expérimentale chez le chien, polyurie qui n'est pas influencée par les injections d'extraits pituitaires. Cette question subsidiaire amène une contradiction flagrante entre les faits expérimentaux et cliniques : nous verrons jusqu'à quel point ces deux phénomènes sont superposables.

ÉTUDE CLINIQUE

Nous nous proposons de résumer en un tableau sommaire les caractères cliniques du diabète insipide hypophysaire : description, évolution, étiologie, pour faire ensuite une étude séparée et approfondie de la polyurie qui est le trouble principal, parfois le seul, qui attire l'attention.

I. = Tableau clinique.

Début. — Brusquement, à la suite d'une émotion ou d'un traumastisme du crâne (Marañon, Steinberg-Rosendorf), ou sans raison apparente, un individu jusque-là bien portant, voit monter de façon invraisemblable le taux de ses urines, il est pris corrélativement d'une soif inextinguible qui l'oblige à se lever la nuit plusieurs fois et le jour à se munir partout de boissons en abondance. Et cela dure des années avec la même allure et sans autre complication. D'autres fois, le diabète survient progressivement au cours d'une infection, d'une grossesse, pour cesser avec elles ou persister comme séquelle.

Enfin, au cours de maladies hypophysaires connues (acromégalie, syndrome adiposo-génital, infantilisme pituitaire), le diabète est fréquent, temporaire ou permanent. Les belles monographies de Cushing et de Marañon, l'étude de Novak sur les polyuries gravidiques, rapportent toutes sortes de cas, dont la variété d'allure est due aux signes associés.

Signes de déshydratation. — Les seuls caractères communs à tous les cas accentués, quelle que soit leur étiologie, nous semblent résulter de la tendance à la déshydratation qui produit dans tout l'organisme un appel d'eau incessant.

La peau est sèche, souvent écailleuse.

La transpiration est abolie.

La digestion est malaisée et tel de nos malades ne peut manger avec appétit qu'après avoir bu 2 ou 3 verres d'eau.

La constipation est fréquente.

Un malaise indéfinissable, mais très pénible, survient rapidement quand le malade est privé de boisson.

Signes glandulaires. — Nous nous bornerons à signaler deux symptômes fréquents qui demanderaient une observation plus attentive : la frilosité, liée ou non, à une hypothermie parfois accentuée et un ralentissement certain dans l'activité physique et intellectuelle allant jusqu'à la somnolence. On conçoit qu'une circulation d'eau allant jusqu'à 10 et 20 litres par 24 heures (30 litres chez une de nos malades, Mme B..., à Rueil), doive singulièrement influencer le métabolisme.

Signes d'emprunt. — Lorsque l'hypophyse augmente de volume, distend sa capsule, s'étend sur les régions adjacentes, d'autres symptômes apparaissent, symptômes de voisinage, d'emprunt.

D'abord, il existe des *troubles douloureux* : ceux-ci sont très variables ; tantôt douleurs bi-temporales, qui, pour Cushing, relèvent de la distension de l'enveloppe glandulaire, et disparaissent après incision de la capsule, tantôt douleurs à forme d'élancement dans les globes oculaires (Chauvet). Il faut bien distinguer ces algies pituitaires de la céphalée due à l'hypertension crânienne, qui est d'autant plus vive que la tumeur a un développement plus rapide et qui est calmée par la ponction lombaire. A cette céphalée sont souvent associés des vomissements.

Les troubles visuels sont bien plus importants, beaucoup de cas de diabète insipide étant consécutifs à une tumeur de la base du crâne détruisant ou comprimant l'hypophyse.

Le diagnostic des accidents hypophysaires est fait bien des

fois par les oculistes, qui reconnaissent souvent une hémianopsie bi-temporale, parfois précoce, par compression de la partie postérieure du chiasma. La *cécité*, toutefois, peut brusquement s'affirmer, les malades ayant été dans l'ignorance complète jusque là de leur hémanopsie, le faisceau maculaire n'étant pas touché. On peut rencontrer des troubles oculaires variés qui s'associent diversement entre eux ; un type signalé dans plusieurs observations est la perte complète de la vision d'un œil et l'hémianopsie temporale de l'autre. Les ophtalmologistes recommandent de toujours penser à rechercher la réaction pupillaire hémianopsique de Wernicke, mais c'est là une étude assez délicate.

Associations morbides. — Le diabète insipide est fréquent dans les autres troubles glandulaires, hypophysaires surtout, pluriglandulaires parfois.

Souvent la polyurie est associée à un *syndrome adiposo-génital* : il s'agit de ces gros obèses bien étudiés en Allemagne par Fröhlich, en France par Launois et Cleret. Le type peut d'ailleurs varier, on peut ne noter qu'une simple adiposité *abdominale*, ainsi que l'écrit Marañon, qui rapporte deux cas personnels et un cas de fond, ou bien des accidents douloureux qui rappellent la *maladie de Dercum*.

Au cours de l'*infantilisme hypophysaire* bien étudié par Sonques et St. Chauvet, peut également se développer la polyurie de même que chez les *acromégales*.

On peut voir, en étudiant les *syndromes pluriglandulaires*, l'hypophyse participer largement aux désordres des différents parenchymes endocrines.

On trouve épars, dans la littérature médicale, quelques observations de polyurie associée à un syndrome de Basedow ou à des syndromes surrénaux : il faut rapprocher ces cas des syndromes pluriglandulaires. En présence d'un diabète insipide, on ne devra jamais réciproquement négliger d'interroger les diverses glandes closes et éprouver leur activité.

On pourra encore décrire des *formes familiales*, exceptionnelles, rattachables plus volontiers à une infection héréditaire telle que la syphilis, qu'à une hérédité hypophysaire.

Selon l'allure clinique, on peut distinguer aussi des formes

cachectiques traumatiques, selon l'étiologie des *diabètes insipides post-infectieux, syphilitiques, tuberculeux.*

Selon l'âge, il y aura une *polyurie de l'enfant*, plus fréquente qu'on ne le dit, une *polyurie du vieillard.*

On fera enfin une place à la *polyurie gravidique*, bien étudiée par Novak, d'ordinaire passagère, pouvant se répéter à chaque grossesse, véritable polyurie toxique, susceptible d'ailleurs de devenir définitive.

Evolution et pronostic. — L'évolution et le pronostic du diabète insipide hypophysaire dépendent, on le conçoit, avant tout de la cause qui lui a donné naissance ; nous n'insisterons point ici sur la différente gravité d'une polyurie due à une tumeur maligne et de celle qui accompagne une grossesse.

Certains diabètes sont compatibles avec un excellent état général : nous avons déjà parlé d'un de nos malades que nous suivons depuis l'âge de dix-sept ans, il en a vingt et un aujourd'hui, et qui a été reconnu bon pour le service armée lors de sa dernière visite militaire. Petit de taille, il est parfaitement bien constitué, il travaille très régulièrement et souffre seulement du besoin de boire souvent, véritable infirmité qui lui fait absorber 10 à 20 litres de liquides quotidiennement.

Les polyuries des syphilitiques peuvent être considérablement améliorées par le traitement, parfois même guéries. Il en est d'autres qui s'accompagnent de signes accusés de déshydratation, de dénutrition, et qui entraînent le malade dans une cachexie rapidement mortelle.

Le voisinage de l'hypophyse et de régions nerveuses très importantes est un écueil redoutable qui doit donner lieu, dans tous les cas, à des réserves de la part du médecin.

Etiologie. — On a remarqué l'influence provocatrice de l'hérédité, Lancereaux rapporte 11 cas, Van der Heidjen 10 cas de polyuries héréditaires. Il y a sans doute ici, à défaut de facteur infectieux et particulièrement de syphilis des ascendants, une prédisposition endocrine, une sorte de débilité hypophysaire transmissible, semblable à la débilité thyroïdienne sur laquelle Souques a récemment insisté. Ainsi recevraient une explication certains faits, tel celui que rapporte

Marañon, d'un père acromégalique dont le fils est atteint de diabète insipide avec hypofonctionnement glandulaire.

Nous citerons parmi les causes immédiates de la polyurie pituitaire :

I. — *Les traumatismes.*

Dans sa thèse d'agrégation, Lancereaux rapporte 5 cas de diabète insipide par traumatisme du crâne et 3 cas par traumatisme sur une autre partie du corps. Il est fort probable qu'il s'agit de lésion de l'hypophyse. Chez un blessé de Marañon et Pintos, le diabète succède à la fracture de la selle turcique par une balle de pistolet logée dans l'infundibulum.

II. — *Les tumeurs.*

L'examen anatomique montre qu'il s'agit de néoplasies variées : tumeurs malignes, tumeurs bénignes, kystes, gommes, etc. Signalons seulement la fréquence relative de noyaux métastatiques venus d'un épithélioma mammaire.

III. — *Les infections.*

Toutes les infections peuvent frapper le parenchyme de la glande et donner de la polyurie. Lacroix, dans une étude sur l'étiologie du diabète insipide, entame une longue énumération de maladies incriminables et l'on ne saurait mieux faire que de comparer ici le syndrome à la maladie de Basedow, qui, elle aussi, peut être due à de multiples facteurs. Il n'est pas jusqu'à l'encéphalite léthargique qu'on ne retrouve à la clef du diabète insipide dans une belle observation de Steiger. Toutefois, deux entités microbiennes sont surtout à incriminer : le spirochète et le bacille de Koch.

La *syphilis* intervient soit sous forme de méningite basilaire avec prédominance des foyers au voisinage des apophyses clinoïdes et envahissement secondaire du parenchyme pituitaire (Langmed et Parkes Weber), soit plus volontiers sous forme de noyaux gommeux ou de plaques scléro-gommeuses (7 cas de Bénario, Nonne, Lereboullet, Carnot et Dumont, Bergé et Schulmann, Sourdel, etc.).

La *tuberculose* peut agir pareillement par ce double méca-

nisme, mais ici la méningite a une évolution très rapide et pratiquement en clinique, seuls les tubercules donnent lieu au syndrome, telle l'observation de Weber et Schmidt.

IV. — *Les intoxications.*

C'est là un chapitre non encore étudié, nous signalerons seulement la polyurie gravidique, qu'on peut envisager comme une auto-intoxication et qui a fait l'objet d'un important travail de Novak. Anatomiquement, la *pars anterior* se modifie pendant la gestation et les cellules y prennent un aspect spécial si caractéristique qu'on les nomme cellules de grossesse. Cette perturbation du lobe antérieur amène-t-elle une compression ou une inhibition du lobe postérieur ? Faut-il voir dans ce dysfonctionnement hypophysaire une excitation sympathique dont le point de départ serait le corps thyroïde ? Ce ne sont là encore que des hypothèses.

On peut encore rattacher à des états d'auto-intoxication les observations d'insuffisance pituitaire rencontrée parfois à la ménopause.

V. — *Les émotions.*

L'influence de l'émotion sur le fonctionnement des glandes est depuis longtemps un fait connu, mais choses curieuse pourtant, alors que dans le goître exophtalmique on incrimine une hyperactivité sécrétoire, dans la polyurie hypophysaire le résultat du choc émotif serait une déficience fonctionnelle de l'organe.

II. — Étude de la polyurie

1° Quelques considérations générales sur le fonctionnement rénal.

Parmi les multiples fonctions qui sont assignées au rein par les physiologistes, il en est une essentielle, qui consiste à maintenir normale la composition du milieu intérieur, à empêcher que la solution complexe où baignent les tissus s'écarte de façon notable d'une moyenne constante. Nombreuses sont, on le sait, les substances dissoutes dans l'urine, et il n'en est guère qui n'ait été l'objet d'innombrables recherches, touchant leurs quantités, leurs variations, leur rythme de production et d'élimination. Par contre, il semble que l'étude de l'élimination de l'eau est moins bien connue, car le savoir du rythme et de la période dans les variations des concentrations et des débits des constituants de l'urine, n'implique en aucune manière celui du régime de l'eau. Un courant liquide parcourt sans cesse l'organisme humain, destiné à la fois à constituer pour la plus grande part cet organisme lui-même, et aussi à entraîner les déchets, l'excès des apports alimentaires. On ne saurait mieux faire que de reprendre ici la comparaison d'une rivière dont le cours régulier est maintenu par des barrages, son débit dépendra évidemment des apports variables que lui apportent ses affluents tributaires, mais aussi de la valeur plus ou moins efficace des barrages. Ainsi donc, dans le régime de l'eau, il doit exister un barrage, un seuil, véritable régulateur qui utilisera les apports intermittents et maintiendra un niveau moyen, une sorte de limite constante, compatible avec les exigences vitales, qui évitera, pour maintenir notre comparaison première, la mise à sec et l'inondation.

Jusqu'à ces dernières années, les travaux de physio-patho-

logie, consacrés à l'examen de la sécrétion rénale, ont surtout envisagé la filtration des liquides, l'étude de l'eau en tant que solvant associé aux substances dissoutes : la valeur fonctionnelle d'un rein se mesure à la capacité d'élimination des divers complexes avec un volume d'eau moyen, sous une bonne concentration.

Nous ne ferons que signaler ici les recherches de Cottet, inspirées par Vaquez, sur l'étude de la diurèse provoquée, comme procédé d'appréciation du fonctionnement rénal, mais c'est surtout les travaux d'Ambard qui ont ouvert la route à cette notion un peu différente de la tendance classique que pour savoir si le rein remplit bien sa fonction, on doit s'appuyer sur les éléments d'appréciation quantitatifs autant que sur ceux d'ordre qualitatif. Albarran avait d'ailleurs depuis longtemps fait remarquer qu'alors que le fonctionnement du rein sain varie suivant les circonstances qui modifient ses conditions de sécrétion, le rein malade a, toutes choses égales d'ailleurs, un fonctionnement beaucoup plus constant. Ce manque d'élasticité, de souplesse, fait bien prévoir ce que nous dirons plus loin, qu'un rein malade, pour maintenir son rendement, doit faire sans cesse un maximum d'efforts.

La notion de quantité intervenant, les physio-pathologistes ont ainsi été amenés, dans l'étude des variations fonctionnelles des urines, à l'examen des concentrations maxima, c'est-à-dire de la limite la plus élevée de concentration pour une substance déterminée : donnée importante, car il est hors de doute qu'elle est fonction de la qualité du parenchyme rénal. Les lésions du rein abaissent son pouvoir de concentration, et ceci entraîne un corollaire intéressant : la nécessité de sécréter l'urine dans un état de dilution dont la constance contraste avec les alternatives de concentration et de dilution qu'il est habituel de rencontrer à l'état physiologique.

Ambard, dont on sait les travaux remarquables sur la sécrétion rénale, croit même que le taux de la concentration maxima d'une substance est indépendant du taux des autres substances simultanément excrétées, c'est-à-dire qu'un homme sain qui urine de l'urée sous une concentration de 50 o/o et en même temps les chlorures sous une concentration de 15 o/o,

pourra aussi bien éliminer les chlorures à 15 o/o tout en conservant à l'urée un même taux quantitatif.

C'est là, disons-le, une théorie discutée, et dans des recherches récentes, Chaussin pense qu'une telle indépendance n'est pas absolue. En faisant croître les doses de sel au cours de régime progressivement riches en azote, de manière à obtenir simultanément les concentrations les plus fortes pour l'urée et les chlorures, cet auteur arrive à un chiffre qu'il ne peut pas dépasser, chiffre bien loin d'atteindre les concentrations maxima obtenues avec ces deux substances séparément, le régime étant hypochloruré ou hypoazoté.

Mais, ici, ce qui nous occupe surtout, c'est la question du débit urinaire. On sait que sous ce nom, il faut entendre la quantité d'une substance exprimée en grammes éliminée dans l'unité de temps. Cette notion est évidemment indépendante de celle de la concentration, car un débit de 10 grammes de chlorurede sodium, par exemple, peut se faire dans deux litres d'urine, soit au taux de 5 o/oo, ou bien dans quatre litres, au taux de 2,5 o/oo, sans que rien ne soit changé au résultat final.

Le débit rénal habituel de l'homme est de 20 à 40 grammes d'urée et de 10 à 20 grammes de chlorure de sodium, mais il faut bien dire que ces chiffres n'épuisent pas, loin de là, les possibilités sécrétoires et Ambard, à ce propos, a contribué à montrer que le débit d'une substance est surtout intéressant par rapport à la teneur du sang en cette substance. L'étude du fonctionnement rénal implique donc la connaissance préalable de la composition sanguine et des conditions dans lesquelles celle-ci peut varier, aussi se trouve-t-on amené à distinguer les substances qui font partie intégrante de la masse sanguine jusqu'à concurrence d'un certain chiffre, qu'on peut approximativement préciser, et qui constitue le seuil et les substances qui ne se maintiennent que temporairement dans le milieu circulatoire, qui sont de véritables déchets destinés à être éliminés totalement.

Le physiologiste est aussi amené, en raison des grandes variations de la composition chimique du sang, correspondant aux variation du débit urinaire, à établir un rapport en un

moment précis : c'est le principe de la constante uréo-sécrétoire d'Ambard, dont l'importance n'est plus actuellement discutée.

La question des seuils, bien précisée, a, elle, une importance capitale dans l'étude de la sécrétion urinaire. On sait que certaines substances telles que l'urée, l'ammoniaque, l'acide urique, sont sécrétées par le rein, alors qu'il n'en existe que quelques centigrammes dans le sang, et que d'autres corps, artificiellement introduits dans l'organisme, comme le bleu de méthylène, l'indigo carmin, s'éliminent dans les urines alors que le sang en contient si peu qu'elles sont indosables.

La sécrétion du glucose dans les urines ne se réalise que s'il y en a un certain taux dans le sang ; la sécrétion du chlorure de sodium s'arrête lorsque la teneur du plasma en NaCl tombe aux environs de 5,60 o/oo (Ambard et A. Weil) et la sécrétion de l'eau devient très faible pour des hydrémies du plasma inférieures à 890 o/o (on imagine qu'il est difficile d'établir ce chiffre expérimentalement.

Ainsi donc, le seuil d'excrétion est le taux d'une substance dans le sang au-dessous de laquelle la sécrétion de cette substance s'arrête et au-dessus de laquelle elle commence.

Cette conception est évidemment très satisfaisante pour l'esprit par sa clarté et son élégance. Répond-elle à tous les faits ? Elle est peut-être un peu trop rigoureuse pour rendre compte de phénomènes biologiques dont le propre est souvent la complexité.

Disons ici que les recherches très remarquables de Carnot, Rathery et Gérard sur la perfusion rénale, recherches encore en cours, placées sur un terrain expérimental légèrement différent, ne semblent pas, d'après les premiers résultats, apporter une complète confirmation aux idées d'Ambard.

Existe-t-il un seuil de l'eau ?

Il semble que, si la sécrétion peut s'arrêter pour les substances dissoutes, elle ne saurait s'arrêter pour l'eau, dont le seuil ne paraît qu'être idéal et théorique. L'étude du débit des substances sans seuil a été faite, en prenant comme type l'urée. Elle a abouti, on le sait, à l'établissement de la fameuse cons-

tante uréo-sécrétoire, qui sert de base à l'appréciation du fonctionnement du rein et caractérise la sécrétion uréique du sujet envisagé.

Lorsqu'il s'agit de substances à seuil, on admet que le débit habituel est commandé par leur excès sur le seuil. Si l'on considère l'eau éliminée comme une substance à seuil, fait à discuter — mais que nous croyons vraisemblable — c'est à une variation de ce seuil que se réduit, pour une grande part, le mécanisme de la polyurie.

On sait qu'il est possible, au cours de la glycosurie provoquée par la phloridzine, de modifier le seuil du glycose presque jusqu'à le supprimer, et de provoquer ainsi une sorte de fuite de ce produit hors du complexe organique. Il est évident qu'en ce qui concerne l'eau, il n'est pas question de supprimer son seuil, mais il est sans doute probable qu'on peut l'abaisser, qu'il peut y avoir hypohydrémie aussi bien qu'hyperhydrémie ou, si l'on veut, tendance à une déshydratation plus ou moins permanente que tente de contre-balancer un apport d'eau incessant.

Disons bien qu'il ne s'agit là que d'une très séduisante hypothèse, que nous essaierons de justifier cliniquement au cours de ce travail. Les expériences de Lamy, Mayer et Rathery semblent abonder dans ce sens. Il est possible que les nouvelles recherches de perfusion rénale apportent des éléments qui, ultérieurement, éclairciront le problème.

Notre incertitude vient aussi de l'ignorance où nous sommes à vrai dire, des fonctions exactes des parties constituantes du rein. Après un excès d'honneur, le glomérule semble aujourd'hui bien dépouillé du rôle capital dont on l'avait chargé jadis, peut-être sans éléments de jugement suffisants. Sans doute, les tubes sont le lieu de sécrétion des substances dissoutes en tout ou partie. Les expériences capitales de Heidenhain sur le sulfo-indigotate de soude et la considération des modifications de l'aspect histologique des tubes sous l'influence du travail de sécrétion, sont assez démonstratives.

Le rôle du glomérule est-il simplement celui d'un régulateur de pression, ne joue-t-il aucun rôle dans le travail histochimique du fonctionnement rénal : sa mince membrane semble cependant bien plus favorable à la transsudation du sérum que l'épaisse hauteur des cellules tubulaires.

2° Physiologie pathologique dans le D. I. hypophysaire

Le rythme urinaire

La quantité d'urines émises dans les vingt-quatre heures, atteint des chiffres énormes dans certains cas : 20 litres (Simmonds, Steiger, Benario), 25 litres (Meyer).

Une de nos malades atteignit, dès les premiers jours, une moyenne de 20 litres. Ce sont des faits exceptionnels. Les polyuries les plus fréquentes sont de 4 à 8 litres.

L'élimination urinaire en régime alimentaire libre est très régulière. Les influences que l'on peut noter sur la courbe horaire d'une journée sont, semble-t-il, celles des repas — des distractions — bref des causes qui, normalement, provoquent une ingestion supplémentaire ou une abstention de boissons. L'élimination nocturne ne diffère guère de celle du jour, si le malade a pleine liberté de boire à des réveils successifs. D'après Chaussin, le débit urinaire devrait être normalement moindre la nuit que le jour.

Le régime alimentaire agit peu sur la courbe horaire, dont les maxima suivent de quelques heures le repas de midi.

Quelques auteurs ont essayés d'étudier le résultat de la suppression momentanée des boissons ou tout au moins de sa très grande diminution : cette épreuve est très difficile à réaliser. En effet, la soif des malades est extrêmement impérieuse : un de nos sujets ne se risque jamais en chemin de fer sans emporter une sérieuse provision de bouteilles d'eau, un autre règle son parcours dans les rues de Paris selon la disposition des fontaines publiques, un troisième s'est mis garçon brasseur uniquement pour avoir à sa disposition de la bière, dont il fait une coûteuse consommation.

Le seul résultat que nous avons pu obtenir, c'est de réussir, par des distractions variées (promenades, visites de musées, cinéma), à supprimer le boire chez un jeune garçon pendant cinq heures. Le malade remarque lui-même que, durant cet intervalle, il n'émit qu'une quantité inférieure d'urine : les

premières claires, de coloration habituelle, les suivantes notablement plus colorées.

Cet essai de suppression des boissons a pu, d'ailleurs, donner lieu à des accidents sérieux. Mamrot réduit à 800 gr. en vingt-quatre heures le boire d'un malade, il constate des frissons, des nausées, un pouls à 150. La densité de l'excrétat s'élève à 1 003, avec 6 gr. de chlorures par litre. Un malade de Grundmann, à l'occasion d'une tentative de suppression de liquides, a de la céphalée, de l'anxiété, de la somnolence, de la sécheresse de la bouche, un pouls rapide, une température de 37°9. En aucun cas, l'expérience n'a pu être poursuivie plusieurs jours de suite.

Le fonctionnement rénal

L'urine du polyurique hypophysaire présente deux caractères essentiels, c'est une *urine normale* et *diluée*.

En effet, le chimisme urinaire ne décèle la présence d'aucun élément pathologique et, sauf l'éventualité d'une maladie concomitante, il n'y a pas trace d'albumine ni de sucre.

D'autre part, les constituants habituels y sont, en quantité absolue, tout comme chez un individu sain ; ils sont seulement essaimés dans la masse aqueuse considérable quotidiennement éliminée.

Urée dans l'urine par 24 heures	Chlorures	Urée de sang au litre	Observation de
—	—	—	—
8 g.	18 g.	0 g. 23	Pierre Marie et Bourier
28 à 28 g.	12 g.	0 g. 29	Aubertin et Ambard
10 g.	12 g.		Fleurot
22 g.			Leclerc
18 g.	15 g.	0 g. 25	Schulmann

Graul compare les urines du diabète insipide hypophysaire à celles des enfants et, de fait, le chimisme ne nous apprend rien. Il est d'ailleurs tout à fait logique qu'il en soit ainsi : certains polyuriques chroniques s'accommodent pendant vingt ans et plus de leur affection sans qu'ils prennent aucune précaution alimentaire, ils ne font aucune rétention ni chlorurée, ni azotée. Nous dirons même que certains malades, et en particulier ceux que nous avons étudiés récemment, s'inquiètent fort peu de leur polyurie, il faut insister pour les suivre et ils

n'acceptent à aucun prix les essais de réduction de boisson.

Selon l'abondance du diabète, la *densité* tombe au voisinage de l'unité, oscillant de 1 001 dans les très grosses polyuries de 20 litres à 1 004-1 006 dans les petites polyuries de 4 à 8 litres. Von Bab signale 1 011 pour un diabète de 4 litres et demi, mais il s'agissait d'une parturiente qui avait de l'albuminurie. Inversement, le chiffre de 1 000-1 001 rapporté par Arnould, avec un volume d'urines de 3 à 4 litres, s'explique si l'on tient compte que le sujet était une fillette pesant 25 livres : le rapport proportionnel au poids normal de 70 kgr. donnerait ici une polyurie de 15 à 20 litres. Il faut de la sorte faire une place à part aux diabètes infantiles.

Toutefois, la densité peut se modifier légèrement selon l'heure de la journée : on sait que l'élimination des chlorures suit leur ingestion, ils apparaîtront dans les urines deux à trois heures après les repas, aportant une preuve de plus à l'absolue intégrité du fonctionnement rénal, que nous allons maintenant étudier pas à pas.

A quelle intervention est due cette faible densité ou inversement cet énorme volume des urines ?

Est-il besoin de rappeler qu'il s'agit ici, par définition, de polyurie primitive, par conséquent il faut écarter toute explication de dilution de l'urine par une polydipsie considérable. Nos malades n'urinent pas parce qu'ils boivent, mais au contraire ils boivent parce qu'ils urinent.

La dilution habituelle est-elle consécutive à une incapacité de concentration du rein ? C'est là un point capital et nous nous y arrêterons longuement. La première idée qui s'impose alors est qu'un traitement diététique doit nécessairement donner des résultats importants. Les auteurs allemands, à la suite de Tallqwist et de Lichtwitz, se sont lancés dans cette voie ont préconisé la restriction des chlorures, de l'azote, le régime Standart.

Avant de discuter cette question des régimes, nous voulons étudier et apprécier les raisons qui nous incitent, au cours de la polyurie hypophysaire, à rejeter l'hypothèse d'un trouble de la cellule sécrétrice du rein.

Sauf exception due alors à une lésion rénale concomitante

(et une lésion rénale peut parfaitement coïncider avec une lésion pituitaire), le rein, au cours du diabète insipide, est capable d'atteindre une concentration élevée. Nous pouvons trouver la preuve de cette possibilité fonctionnelle en plusieurs circonstances que nous allons envisager :

1° Au cours des épisodes fébriles ;

2° Au cours des essais de suppression de boisson ;

3° Sous l'influence de la médication hypophysaire ;

4° Par l'adjonction au régime habituel d'une certaine quantité de chlorure de sodium ou d'urée.

Influence de la fièvre. — Plusieurs auteurs ont constaté que dans les jours de fièvre, qui accompagnent une affection aiguë, intercurrente, la densité des urines s'élève considérablement. E. Meyer a signalé ce fait important le premier, sans qu'il ait pu, étant donné la courte durée de l'épisode, mesurer le degré de concentration des divers éléments. Rathery note simplement que le volume des urines diminue et la polydipsie parallèlement. Grote donne des détails extrêmement précis sur les chiffres urinaires d'un de ses malades, atteint pendant deux jours d'angine aiguë. Dans le tableau donné par cet observateur, que nous reproduisons ci-dessous, on constate que, pour une élévation de température de 2° au-dessus de la

Influence de la fièvre sur la concentration urinaire (Grote).

Quantité	Densité	Na Cl au litre	Na Cl par 24 h	Urée au litre	Urée par 24 h	Phosphates au litre	Phosphates p. 24 h	Remarques
2 XI 6 400	1 005	3 g. 8	24 g.	1 g. 4	11 g.	0 g. 4	2 g.	
3 XI 9 006	1 001	4 g. 2	36 g.	1 g. 6	14 g.	0 g. 3	2 g.	température 39°
4 XI 7 500	1 019	3 g. 1	23 g.	5 g. 8	43 g.	1 g. 2	9 g.	
5 XI 5 6 0	1 012	2 g.	11 g.	5 g. 7	31 g.	1 g. 3	7 g.	la fièvre tombe
6 XI 6 100	1 002	0 g. 5	3 g.	2 g. 9	17 g.	0 g. 6	3 g.	
7 XI 6 500	1 003	1 g.	6 g.	1 g. 4	9 g.	0 g 5	3 g.	

moyenne, la densité passe de 1 001 à 1 019, la concentration d'azote 5 gr. par litre. Le surlendemain, tout est rentré dans l'ordre : la densité est de 1 002, la concentration azotée descend à 2 gr. 9, puis 1 gr. 4 par litre. Les reins du malade ont élaboré le premier jour d'hyperthermie autant de sel et le

double d'azote avec 7 litres et demi d'urine, que dix jours auparavant, au régime ordinaire, avec 9 litres d'urine.

Nous avons retrouvé les mêmes résultats en étudiant les urines d'un jeune hérédo-syphilitique, atteint de polyurie hypophysaire, qui succomba au cours d'une pneumonie dans le service de notre maître, le Pr Jeanselme. L'excrétion azotée dans les trois premiers jours de la fièvre tripla presque son chiffre habituel avec une diminution notable du débit urinaire, la concentration fut de 1 013 et 1 018.

Influence de la soif. — Toutes les fois qu'un polyurique accepte de rester quelques heures sans boire, ses urines diminuent de volume, elles se montrent plus colorées et à l'œil on soupçonne déjà l'augmentation de densité que confirme l'analyse. Cependant, Redslob prétend que la densité urinaire d'un diabétique insipide ne monte pas, qu'il y a rétention. Le contraire nous semble établi. Mamrot réduit la polyurie d'un de ses sujets de 3 à 4 litres au volume minimum de 800 gr. en vingt-quatre heures, sans qu'il puisse obtenir une densité supérieure à 1 003. Ceci semble étrange, car la quantité de chlorure de sodium éliminée ce jour-là est égale à celle des autres jours.

Pour Leschke, alors que chez un individu sain on peut faire descendre le débit urinaire à quelques centimètres cubes à l'heure, avec une densité extrême de 1 030, chez un polyurique hypophysaire, la densité de 1 010 n'a jamais pu être dépassée.

Ce dernier chiffre nous semble un peu faible, nous avons personnellement 1 012, sans toutefois noter le volume horaire. Mais la courbe de déshydratation monte si rapidement qu'il est difficile de saisir le moment de la concentration maxima, d'autant que des accidents divers : céphalée, vertige, tachycardie, dont nous avons parlé, viennent toujours jeter le trouble dans l'expérience.

L'essentiel à retenir est que la soif fait monter la concentration urinaire indiscutablement, seule la hauteur de cette élévation demeure imprécise.

Influence de la médication hypophysaire. — L'absorption d'extrait pituitaire permet au rein de donner toute sa mesure, si bien que *dans l'heure qui suit une injection hypodermique de 1 centimètre cube d'extrait de lobe postérieur, il est impossible de distinguer une urine de diabète insipide d'une urine normale.* En suivant les quatre courbes que nous traçons ci-contre, courbes des quantités (I), des densités (II), de la concentration des chlorures (III), de la concentration de l'urée (IV), on voit que pendant le court moment où l'organisme est sous l'influence de l'extrait, tout se passe comme si l'urine avait un pouvoir de concentration normal, ou, à un autre point de vue, comme si on avait ramené le débit de l'eau seulement.

L'action des diverses préparations pituitaires, fort inégale d'ailleurs, ainsi que nous le verrons plus loin, se continue pendant plusieurs heures. Le maximum d'effet, c'est-à-dire le rythme se rapprochant le plus de la diurèse normale, est atteint une demi-heure après la piqûre, on voit ensuite par la courbe régulièrement ascendante la polyurie se réinstaller, l'action de la glande s'épuisant progressivement. On peut maintenir à un certain niveau le débit urinaire en apportant une nouvelle provision de substance endocrine. Est-il possible d'admettre qu'une cellule rénale altérée dans son fonctionnement au point d'arriver péniblement à une densité de 1 002-1 004, puisse d'une minute à l'autre retrouver sa puissance de concentration soit momentanément, soit définitivement, puisque l'on a signalé des cas de guérison dont nous reparlerons.

Action du chlorure de sodium et de l'urée. — La même conclusion nous est fournie en utilisant les divers essais ou tests par lesquels il est habituel d'explorer la valeur fonctionnelle du rein.

Nous donnons à un de nos malades 10 gr. de NaCl en cachets, or, ce jour-là, la diurèse n'atteint pas un chiffre plus élevé que la veille ou même que par un régime déchloruré. Le dosage heure par heure montre que la concentration du sel a doublé après l'ingestion deux heures durant. On pourra objecter que la concentration de 2gr. 45 par litre que montre le tableau ci-dessous n'est pas très élevée : avec 10 gr. de sel, le

rein double son élimination de NaCl, sans augmenter sensiblement le débit urinaire ; c'est un fait fort important et il ne faut pas demander à une expérience plus qu'elle ne peut donner.

Action d'un supplément de Na Cl sur la diurèse.

Temps	Quantités	Na Cl p. 1 000	Na Cl en poids	Observations
11 heures .				Repas
12 — .	650 cm³	1 g. 46	0 g. 91	Prise de 10 g. de NaCl
13 — .	750 —	1 g. 85	1 g. 48	*Boissons à volonté*
14 — .	025 —	2 g. 45	2 g. 20	
15 — .	1000 —	2 g. 10	2 g. 10	
16 — .	925 —	1 g. 85	1 g. 71	
17 — .	900 —	1 g. 40	1 g. 26	Repas
18 — .	650 —	1 g. 15	0 g. 74	
19 — .	800 —	1 g. 25	1	
20 — .	750 —	1 g. 40	1 g. 05	
Total . . .	14 l. 500	avec 16 g. de Na Cl		

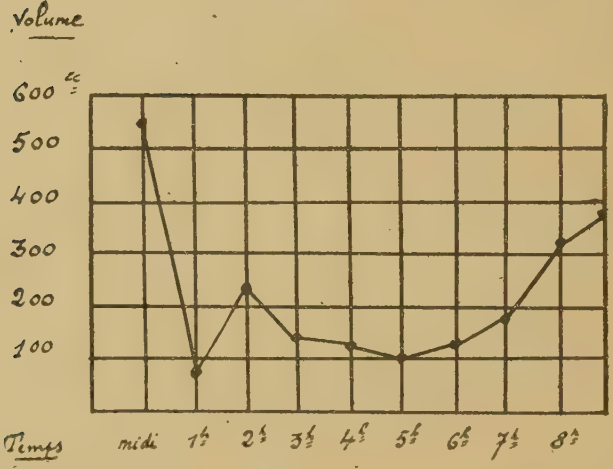
Nota : Le malade a une diurèse semblable en dehors de toute prise de NaCl.

Les mêmes résultats d'ailleurs ont été obtenus par d'autres observateurs. Cependant Rosendorff et Unna pensent que le supplément de sel est éliminé par une simple augmentation de la diurèse et sans augmentation de la concentration. Or, chez un de leurs malades, le même chiffre de 3 gr. 3 o/oo de chlorures correspond tantôt à une densité de 1 009, tantôt de 1 005, preuve évidente que les chlorures urinaires sont loin d'épuiser la puissance de concentration du rein. De même pour von Bab, pour Forchbach et Weber, les essais horaires montrent une dissociation entre l'excrétion du sel et celle de l'eau. Mamrot voit un sujet éliminer, sans augmentation du volume des urines, dans les heures qui suivent la prise, tout le chlorure de sodium ingéré, mais, chose étrange, dans son cas, la densité n'aurait pas monté parallèlement.

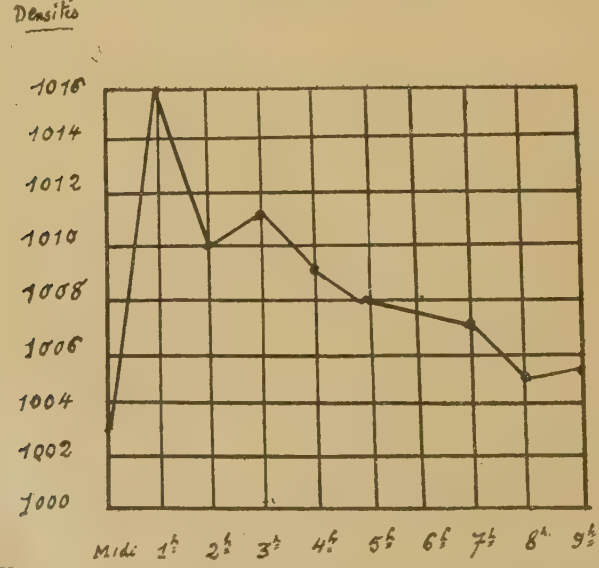
Quelques cliniciens, cependant, n'admettent pas une telle simplicité dans l'interprétation des faits. Kennaway, sans s'occuper de la densité, note que 12 gr. de chlorure de sodium donnés quotidiennement pendant quatre jours, font à peine varier le volume urinaire, qui passe de 6 à 8 litres, tandis que la quantité de sel excrétée double, mais il y aurait dans ce cas rétention azotée, le poids total des chlorures et de l'urée éli-

COURBES HORAIRES MONTRANT L'INFLUENCE DE LA MÉDICATION HYPOPHYSAIRE

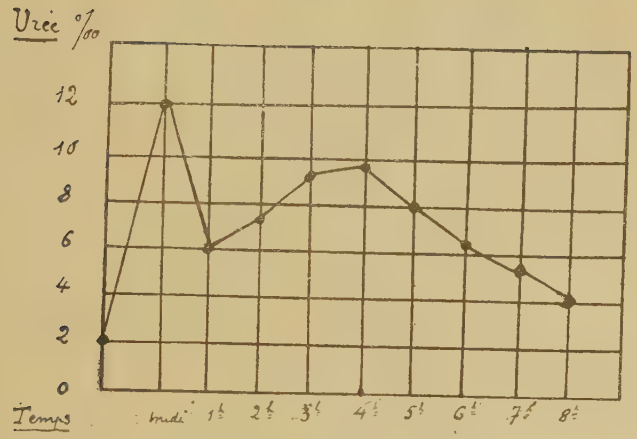
(Schulmann et Desoutter)



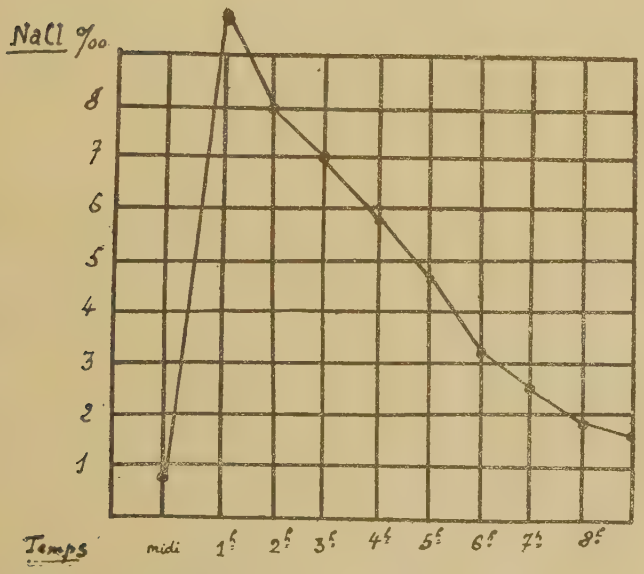
Courbe I. — *Action de l'extrait hypophysaire sur la sécrétion urinaire.* Courbe des *quantités :* à midi, injection hypodermique de 1 cm³ d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse Choay ; durant l'heure qui suit, la quantité des urines tombe à la normale ; elle remonte ensuite, suivant une courbe régulière, montrant l'épuisement progressif de l'extrait injecté. Action encore sensible huit heures après la piqûre.



Courbe II. — Courbe des *densités* : elle est exactement l'inverse de la précédente. Tout se passe comme si on avait réduit la diurèse aqueuse seule, tout continue à passer sauf l'eau.



Courbe III. — *Courbe des concentrations : les chlorures.* Courbe inverse de celle des quantités, quoique moins exactement que la précédente, sans doute à cause de l'influence du repas. Elle montre qu'il n'y a aucune rétention chlorurée ou azotée et que la puissance de concentration du rein n'est pas en cause.



Courbe IV. — *Courbe des concentrations : urée.*

minés serait l'équivalent des chiffres enregistrés en dehors de toute prise expérimentale. Leschke écrit de même que lorsque, dans les urines, un des deux constituants en question diminue, l'autre augmente. Au cours de nombreux dosages, nous n'avons jamais rien observé de semblable, nous n'avons non plus jamais vu, à la suite d'ingestion de sel ou d'urée, une augmentation notable de la diurèse, qui tendrait à montrer, ce que nous nions formellement, une incapacité plus ou moins grande du pouvoir de concentration du rein. Cependant, si l'on en croit Steiger, quand la concentration de l'urine double au cours des épreuves que nous venons d'envisager, le volume augmente de moitié, mais, chose surprenante, au total la densité est plutôt inférieure. Pour Grote, l'augmentation de la diurèse est nette après ingestion de sel, mais celui-ci a été donné au malade en solution dans l'eau et a provoqué ainsi une polydipsie involontaire. L'urée, donnée à la dose de 20 gr., aurait pour cet auteur, une action analogue, mais beaucoup moins marquée que le sel : ce fait est contredit d'une manière formelle par Aubertin et Ambard, qui ont pu donner à un sujet ce même poids d'urée, provoquant dans l'heure suivante une augmentation du chiffre de la concentration, mais pas trace de polyurie. Citons parallèlement le résultat isolé de Norgaard, qui dénie, au cours du diabète insipide, toute action sur l'accroissement de la diurèse au chlorure de sodium, mais attribue une action remarquable à l'urée.

Ainsi donc, d'après ce que nous venons de voir, on peut dire d'une manière générale, que le rein, en diverses circonstances, que nous avons longuement discutées, recouvre plus ou moins complètement son pouvoir concentrateur. C'est là une preuve indéniable de l'intégrité rénale, nous allons encore en fournir d'autres, non moins évidentes.

Les différents procédés d'investigation du pouvoir fonctionnel du rein ont été utilisés. L'élimination du bleu de méthylène, recherchée à plusieurs reprises, a toujours été normale.

L'épreuve de la phényl-sulfonephtaléine a donné, chez une de nos malades, un indice colorimétrique de 45, ce qui, pour

une diurèse de 12 litres par vingt-quatre heures, est un nombre excellent. Chez une autre, le chiffre trouvé a été 50-52, chiffre correspondant à une constante de 0,08. Ces résultats sont confirmés par des examens de J.-R. Williams, de Bullova.

La constante uréo-sécrétaire s'est montré elle-même pleinement satisfaisante. On sait, depuis les travaux d'André Weill et Ambard, que les constantes uréo-sécrétoires et chlorurosécrétoires évoluent parallèlement et qu'une constante uréosécrétoire normale implique par elle-même une concentration maxima normale de toutes les substances habituelles de l'urine. Il en a été ainsi dans tous les cas étudiés par nous et en dressant des tableaux horaires de l'élimination des chlorures et de l'urée, nous avons pu constater un parallélisme remarquable dans leur variation de concentration (*cf. Courbes*).

Influence du régime. — Les régimes hypochlorurés et hypoazotés, institués en vue de soulager le rein d'un travail supposé trop lourd, n'ont fait que confirmer notre idée première que le parenchyme sécrétoire n'est pas en cause : les chlorures supprimés pour ainsi dire, l'azote réduite à un chiffre infime, le rein n'en continue pas moins à fournir un débit aqueux énorme. D'une façon absolue aucun de nos malades n'a tiré un bénéfice quelconque du régime ; après plusieurs jours d'essais, le taux quotidien des urines accuse le même volume et dans ces conditions nous n'avons même pas jugé bon de relever les variations horaires qui demeurent ici sans aucun intérêt. Des essais tentés par Grundmann, Lereboullet, aboutissent aux mêmes conclusions.

Influence sur la diurèse du régime déchloruré et hypoazoté d'après Grote.

Date	Volume	Densité	Na Cl p. 100	Na Cl en poids	N p. 100	N en poids	Régime
25 octobre. .	8 500	1 002	2,8	23 g.	2,3	19 g.	*ordinaire*
26 — . .	7 500	1 003	1,7	12 g.	2,2	16 g.	régime spécial
27 — . .	7 000	1 002	1,4	9 g.	1,2	8 g.	
28 — . .	7 000	1 001	0,8	5 g.	1	7 g	
29 — . .	6 800	1 002	2,2	14 g.	2,1	14 g.	
30 — . .	6 500	1 002	1,6	10 g.	1,5	9 g.	
31 — . .	5 800	1 005	3	17 g.	1,9	11 g.	
1er novembre	5 600	1 004	3,1	16 g.	2,2	12 g.	

Cependant, des résultats différents ont été obtenus par Grote : cet auteur a pu faire tomber le débit urinaire d'un de

ses malades de 8 lit. 5 à 5 lit. 600, au moyen du régime suivant : 2 petits pains, 200 gr. de pain sans sel, 500 gr. de beurre, 1 kgr. de légumes non albumneux, 1 kgr. de purée de pommes de terre, un demi-litre de lait, café, une bouteille de bière, eau.

A ce régime, dont le tableau ci-dessous donne les résultats, l'excrétion diminue rapidement, en même temps que la concentration monte.

Graul, Frank, Kenneway, Rosendorf signalent également, grâce à un régime déterminé, de remarquables diminutions de la polyurie. Il y a plus, Tallquist prétend obtenir une véritable cure par la réduction de l'azote alimentaire à 3 gr. 75. Il y a absolu parallélisme entre l'excrétion azotée et la quantité des urines, le chiffre de la densité et le poids des chlorures ne variant pas.

3 l. 700	correspondent à une élimination	de 10	grammes.
4 l. 700	—	— de 12	—
6 l.	—	— de 15	—
6 l. 400	—	— de 20	—
7 l. 700	—	— de 18	—
6 l. 700	—	— de 21	—
7 l. 800	—	— de 33	—

D'après ces chiffres, on pourrait croire que l'excrétion uréique commande le volume urinaire, qui serait alors fonction d'une concentration maxima de l'urée notoirement insuffisante. Il n'en est rien : Lichtwitz, qui cependant partage les idées de Tallquist, a vérifié la puissance de concentration de l'urée, allant à 10 gr. par litre après ingestion de 20 gr. d'urée, et le chiffre maximum ne serait pas atteint (Ambard).

D'autre part, Tallquist lui-même, dans son observation, s'attache surtout à expliquer la polyurie par une incapacité du rein à concentrer les chlorures, or, pour le même auteur, une ingestion de 20 gr. de clorure de sodium amène une concentration de l'urine de 10 gr. par litre environ. Par conséquent, au régime achloruré, le malade n'est pas polyurique par incapacité de concentrer l'urée, il ne l'est pas non plus au régime chloruré par incapacité de concentrer le chlorure de sodium.

Le fait, une fois établi, que le rein n'élimine pas l'eau par besoin de diluer les substances excrétées, mais qu'au contraire, il a une bonne puissance de concentration, il ne nous reste

point d'autre alternative à admettre qu'un *trouble de la sécrétion de l'eau*. Quels sont les facteurs qui règlent, toutes choses égales du côté des substances dissoutes, le passage de l'eau dans le rein ? Une grande obscurité plane encore sur cette question, dont l'étude est des plus ardue, et, pour Ambard, le problème est presque insoluble. « En dehors de la circulation et de l'hydrémie, dit cet auteur, les éléments dont on peut supposer encore l'intervention dans la sécrétion aqueuse restent alors : une constante aquéo-sécrétoire, un seuil du rein pour l'eau et peut-être une variation d'attraction de l'albumine du plasma pour l'eau du plasma que nous ferons rentrer dans l'entité du seuil de l'eau. »

Le rôle de la pression sanguine sur le débit aqueux est à peu près nul.

Dans le diabète insipide, en effet, la tension artérielle ne s'est révélée ni exceptionnellement haute, ni particulièrement basse, les variations du volume des urines n'ont pour écho aucune modification de la pression. Il ne subsiste à ce sujet aucun doute, toutes les observations sont nettes et pleinement confirmatives. On peut objecter, il est vrai, que la tension recueillie à l'artère radiale n'est point la même que celle de l'artère rénale. La vitesse du sang dans le rein dépend surtout de l'augmentation du calibre des vaisseaux, elle est inaccessible chez l'homme à l'examen direct. Toutefois, sur le rein du chien, Lamy et Mayer n'ont constaté aucune modification de la vitesse circulatoire au cours des polyuries provoquées.

Si l'on admet, d'autre part, que l'adrénaline a sur les vaisseaux rénaux son action vaso-constrictrice habituelle, son injection à l'animal devrait réduire notablement la diurèse. Il semble n'en rien être : Steiger, Farini, Grote, suivant d'heure en heure la polyurie, ont vu qu'elle n'était pas modifiée.

Ajoutons que chez nos malades, nous avons trouvé un pouls plutôt ralenti, qui ne s'accélère qu'à peine d'un cinquième ou d'un quart, lorsque l'on réduit la diurèse au minimum par piqûre intramusculaire d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse.

Nous ne savons rien ici de la constante aquo-sécrétoire, mais Chabanier et Joachimidés, en se fondant sur le parallélisme

des constantes diverses, estiment qu'elle ne peut pas expliquer la polyurie.

La polyurie ne nous apparaît ainsi ni fonction de la tension sanguine, ni de la constante uréo-sécrétoire : elle est vraisemblablement le résultat de l'abaissement du seuil de l'eau, ou, si l'on rejette ce terme, d'une perméabilité exagérée du rein à l'eau du plasma, toutes choses égales d'ailleurs pour le reste de son fonctionnement. Tandis que le débit habituel de l'eau pour une hydrémie normale, correspondant à un index réfractométrique de 1,34873 à 1,35168, à la température de 17°, est de 1.200 à 1.500 gr. par vingt-quatre heures, ce débit s'élève pour la même hydrémie à 5 litres, 10 litres et plus. Disons, pour employer une expression d'Ambard, pour une même hauteur d'eau le débit est plus grand, c'est donc que le seuil est plus bas et, de fait, tout se passe comme si le seuil était plus bas.

Nous savons, depuis les belles recherches d'Achard, et surtout depuis la thèse inaugurale de Loeper, que tout liquide normal de l'organisme est soumis à une régulation qui dépend du rein et aussi des tissus, comme le montrent les variations des albumines du plasma (Vaucher, Saint-Girons).

Nous laissons de côté le mécanisme tissulaire, qui ne semble pas touché dans le cas du diabète insipide, pour ne retenir que le sang d'une part, l'urine de l'autre. Nous voyons trois faits :

1° Il y a polyurie sans hydrémie vraiment exagérée ;

2° Quand la polyurie s'atténue, jusqu'à revenir à la diurèse normale, il y a une certaine anhydrémie ;

3° Sous l'influence d'une piqûre d'extrait hypophysaire, la diurèse et l'hydrémie sont normales.

On s'aperçoit clairement, par cela même, des caractères qui différencient essentiellement la polyurie du diabète insipide des autre polyuries. En effet, au cours des polyuries chlorurémiques ou azoturiques, l'hydrémie est exagérée, le sang est dilué, des tissus eux-mêmes, souvent, emmagasinent un excès de liquides interstituels. On sait, par ailleurs, que la crise urinaire, dite de décharge, des maladies infectieuses a, pour signe annonciateur, la dilution du sang (Achard, Loeper, Deman-

che), il en est de même pour les crises urinaires des cardiopathes, où il y a cependant, ainsi que l'a bien montré Chiray, concentration sanguine marquée. Ici, tout au contraire, pour une concentration sanguine normale, il y a polyurie.

Tandis que dans les autres polyuries, il y a imperméabilité rénale pour certaines substances et peut-être en même temps pour l'eau, au cours du diabète insipide hypophysaire la perméabilité du rein est normale, du moins apparemment pour toutes les substances jusqu'ici étudiées ; elle est seulement exagérée pour l'eau. C'est cette *fuite de l'eau* qui, à proprement parler, constitue le syndrome qui nous occupe.

Les éléments anormaux de l'urine

Nous avons déjà dit combien, dans le plus grand nombre des cas, silencieuse est l'examen des urines polyuriques, qui sont simplement appauvries en éléments extractifs.

L'*albuminurie* est parfois rencontrée, dans 7,5 o/o des cas d'après notre statistique, elle s'apparente d'ailleurs dans la moitié des cas à une néphrite antérieurement contractée. Il est difficile d'admettre, ainsi qu'on l'a fait pour le diabète sucré, que le filtre rénal laisse passer un peu d'albumine avec la masse aqueuse considérable qui, journellement, franchit la glomérule, sans qu'on ait pu jusqu'ici entrevoir de lésion anatomique effective. Des examens microscopiques plus nombreux nous renseigneront sur ce point.

La *glycosurie* est fréquente et nous touchons ici un point fort discuté de la physio-pathologie pituitaire. Existe-t-il un diabète sucré hypophysaire ? Il semble bien, au contraire, cliniquement et expérimentalement, que la viciation fonctionnelle du lobe postérieur et de la *pars intermedia* amène un excès de tolérance remarquable à l'égard des sucres, qu'il s'agisse du glucose, du saccharose, de la maltose, etc. Certains malades peuvent absorber des doses énormes d'hydrates de carbone, plus de 400 gr. dans un cas de Cushing, sans qu'on retrouve dans les urines trace de glycosurie alimentaire. Cependant, des auteurs ont décrit un diabète hypophysaire, Sainton et Roll, en particulier, ont consacré un important mé-

moire à soutenir cette opinion. Pour Sainton, le diabète accompagne l'acromégalie et survient au cours des états, réalisant un type histologique d'hyperactivité glandulaire, s'opposant aux formes d'hypofonctionnement qui sont représentées par le syndrome de Frœhlich au cours duquel on ne voit jamais apparaître le diabète. Expérimentalement, aux moments d'hypersécrétion glandulaire, il y aurait insuffisance glycolytique, tolérance exagérée pour les hydrates de carbone aux moments de déficience. C'est là, à vrai dire, un travail à reprendre, car il est des observations cliniques indiscutables de syndrome adiposo-génital associé à de la polyurie et de la glycosurie. La critique qui vient aussitôt à l'esprit est que la glycosurie peut être non plus un symptôme propre à une atteinte de la glande pituitaire elle-même, mais à une lésion associée d'autres glandes closes, ceci traduisant une fois de plus le synchronisme remarquable qui enchaîne tout le système endocrinien. Personnellement, de nombreuses recherches sur le lapin nous ont montré que l'injection de lobe postérieur isolé ne donne pas lieu à de la glycosurie si souvent qu'on a pu le dire, bien que la facilité de cet animal à produire du sucre soit connue.

Tallquist a, dans un cas, signalé la présence d'*inosite* dans les urines en grande quantité.

L'*acide glycuronurique* est normalement sécrété, contrairement à ce qu'on voit dans le diabète sucré.

L'excrétion de l'*acide urique*, enfin, a été étudiée à la suite des recherches initiales de Falta et Priestley, de Falta et Nowaczynski. Il serait augmenté dans les états d'hypersécrétion glandulaire et diminué dans les états d'hypofonctionnement. L'addition de 20 gr. de nucléinate de soude ferait monter de façon appréciable l'excrétion urique des acromégaliques et serait presque sans action sur celle des malades atteints de maladie de Frœhlich. Dans un cas, Falta et Nowaczynski ont dosé 1 gr. 6 d'acide urique par vingt-quatre heures, après une prise de 20 gr. de nucléinate de soude : des chiffres semblables n'avaient été jusqu'ici rencontrés, semble-t-il, qu'au cours des états fébriles.

Au cours de la polyurie hypophysaire, d'après les observations, le métabolisme urique est sensiblement normal.

III. — Pathogénie.

Le diabète insipide, ainsi que nous l'avons montré, est un trouble du régime de l'eau, dû vraisemblablement à ce que le rein laisse passer ce liquide trop facilement, non en tant que solvant nécessaire des constituants urinaires, mais en tant que constituant lui-même du plasma et de l'urine. Il n'est, en effet possible, en aucun cas, d'incriminer dans le genèse de la polyurie une lésion rénale. Dire, à titre d'explication, qu'il y a abaissement du seuil de l'eau n'est pas pénétrer plus profondément dans le détail de l'opération. Quelle que soit l'idée que nous nous fassions de l'élimination urinaire, que la sécrétion soit trop forte au niveau du glomérule, que la réabsorption soit insuffisante, il s'agit d'une manière certaine d'un trouble viscéral fonctionnel. Le rein, ainsi que le montrent les recherches anatomiques, n'est pas atteint, les seules lésions trouvées, l'élargissement des tubes, ne sont que la consécration inconstante d'un acte longtemps exécuté et parfaitement mis en valeur dans les recherches de Lamy, Mayer et Rathery.

Où chercher l'origine du trouble sécrétoire ?

Nous avons, en étudiant le fonctionnement rénal, éliminé plusieurs facteurs possibles, et en particulier l'action vasculaire, nous avons trouvé que la tension artériel était impuissante à justifier les accidents envisagés. Deux hypothèses nous restent à discuter.

1° L'appareil nerveux régulateur de la sécrétion de l'eau, que les expérimentateurs tentent de localiser dans un centre voisin du plancher du 3e ventricule, est responsable de la polyurie.

2° La régulation de la teneur en eau de l'organisme n'est pas assujettie à une action nerveuse centrale, mais à la sécrétion de la glande pituitaire, qui exerce son pouvoir soit par une action directe, soit par l'intermédiaire du sympathique.

Depuis plusieurs années, à la suite des travaux de Pirrone,

de Livon, de Schäfer et Hering, d'Arnould, d'Aschner, Claude et Lhermitte, on peut considérer l'hypophyse comme absolument inexcitable et admettre que son rôle relève de l'excitation de la région interpédonculaire. Camus et Roussy, partant de ces faits, à l'aide d'une expérimentation laborieuse et persévérante, sont arrivés à rendre polyuriques des chiens au moyen d'une piqûre atteignant la base du cerveau dans la région des *corpora mamillaria*. Ces auteurs relatent leurs résultats dans plusieurs communications faites à la Société de Biologie, ils comparent la polyurie durable obtenue chez leurs chiens à celle du diabète insipide et même dans un de leurs cas, la polyurie a été suivie d'une sorte de syndrome adiposo-génital.

Camus et Roussy critiquent par ailleurs l'action opothérapique des extraits hypophysaires qui peut n'être pas nécessairement spécifique et ne nullement prouver que le diabète insipide relève d'une insuffisance fonctionnelle de la pituitaire. Bien des extraits organiques, disent ces auteurs, injectés brusquement dans les veines, font tomber la pression artérielle, vomir les animaux, rendent le sang incoagulable ; il est invraisemblable que le rôle normal des organes qui ont fourni ces extraits soit de maintenir basse la pression de ces animaux, de les faire vomir, etc. En ce qui concerne l'hypophyse elle-même, ses extraits font contracter l'utérus, mais la glande du bœuf ou du taureau possède cette même propriété et de ce fait quelle conclusion tirer de son rôle chez ces animaux. L'argument thérapeutique apparaît ainsi à Camus et Roussy quelque peu simpliste. Disons que dans le même ordre d'idée il paraît stupéfiant que l'extrait d'hypophyse de grenouille provoque une abondante sécrétion mammaire et Ch. Fiessinger trouve inadmissible la spécificité de l'action pituitaire, parce que, pour avoir un effet utile avec le lobe postérieur, il faut employer chaque jour trois glandes de bœuf.

Les divers arguments donnés contre l'action glandulaire de l'hypophyse nous semblent aisés à réfuter. Pour ce qui est de la piqûre de la région interpédonculaire, l'existence d'un centre nerveux de la base du cerveau n'exclut pas l'action de l'hypophyse, pas plus que la célèbre piqûre du plancher du

4e ventricule provoquant la glucosurie n'exclut la ponction pancréatique glycorégulatrice. Ici, en plus, le voisinage immédiat de l'hypophyse et de ce centre polyurique crée une singulière difficulté d'expérimentation et il est tout à l'honneur de l'habileté de Camus et Roussy d'avoir su la vaincre. Disons cependant que si l'on admet dans le diabète insipide un trouble du centre de la régulation de l'eau, il faut admettre aussi un trouble du centre de la régulation thermique, un trouble du centre régulateur du métabolisme des hydrates de carbone, ces différents mécanismes étant altérés dans leur fonctionnement chez nos polyuriques.

Il est plus difficile de répondre directement aux objections opposées à l'action spécifique des extraits. En effet, s'il faut en croire Gley, la preuve de l'action d'une glande endocrine ne peut être obtenue que par l'action du sang veineux sortant de cette glande. outefois, le même auteur dit plus loin, qu'à la rigueur, on peut se contenter, dans l'appréciation d'une sécrétion, d'une preuve indirecte qui consiste en ceci « qu'après l'extirpation d'un organe donné, on prévient le déficit de la fonction au moyen de la transplantation de tout ou partie de cet organe en un point quelconque du corps ». Mais alors, il faut bien enregistrer ici les résultats typiques si souvent obtenus ici par des extraits d'organes qui semblent de toute évidence prévenir le déficit de la fonction.

En ce qui concerne la glande pituitaire, on peut affirmer que le déficit fonctionnel de son lobe postérieur cause la polyurie et deux ordres des faits justifient notre opinion.

1° Il y a dans le diabète insipide hypopituitarisme ;

2° L'extrait hypophysaire rétablit l'équilibre sécrétoire.

Nous ne ferons que citer des cas de polyuries expérimentales par hypophysectomie : cette opération est délicate à réaliser et on risque de faire des dégâts de voisinage. De nombreux auteurs ont obtenu cependant, à la suite de lésions du lobe postérieur, des cas indiscutables et persistants de diabète insipide, en particulier Schäfer, Aschner.

La clinique apporte par ailleurs de nombreux témoignages à la justification de la polyurie hypophysaire.

On sait que le diabète sucré et le diabète insipide peuvent

faire partie de la même famille — encore que nous ayons montré qu'au cours de l'hypopituitarisme pur il y ait excès de tolérance aux hydrates de carbone. Trousseau, Reith, Seegen, Senator, Grundmann ont apporté des cas indiscutables où à la polyurie simple succède le diabète sucré : il y a là une grande présomption pour qu'on soit en présence d'un trouble du métabolisme.

La présence de la polyurie au cours des *scléroses pluriglandulaires*, au cours des syndromes endocriniens diffus, ainsi que nous l'avons dit plus haut, est un argument en faveur de son origine hypophysaire. De même au cours de la grossesse où les glandes et particulièrement la pituitaire sont si profondément modifiées, on voit souvent le volume des urines atteindre un volume considérable, ainsi que l'a bien montré Novak.

Les études anatomiques, chaque jour plus nombreuses, apportent une série de faits plus démonstratifs les uns que les autres sur le *primum movens* de la polyurie insipide. Nous verrons que les lésions peuvent être fort variables, tumeurs bénignes, malignes, métastatiques, gommes, tubercules, kystes sont en jeu tour à tour, à moins qu'il n'y ait simplement que des états d'hyperplasie ou de sclérose parenchymateuse. Les observations sont actuellement trop nombreuses pour qu'il n'y ait là qu'une simple hypothèse.

D'ailleurs, la *radioscopie* a pu très fréquemment préciser la lésion du vivant du malade et montrer une modification importante de la selle turcique, amenant ainsi les chirurgiens à pratiquer une décompression chirurgicale. Cette opération, préconisée par Cushing, qui ne touche en rien la base du cerveau, a pu amener la guérison complète de la polyurie. Réciproquement, dans des cas où l'opération était dirigée dans le but de guérir un syndrome adiposo-génital, le simple processus chirurgical touchant la glande a pu déclancher un diabète insipide.

L'*association* de la polyurie à de nombreux syndromes hypophysaires apporte une preuve de plus à l'origine glandulaire du syndrome. L'acromégalie, affection due à une lésion du lobe antérieur, est souvent accompagnée ou suivie de diabète insi-

pide par envahissement du lobe postérieur de la pituitaire ou par sa simple compression. Il en est de même pour les cas de syndrome adiposo-génital d'infantilisme.

A côté de ces preuves cliniques de la spécificité hypophysaire de la polyurie, il faut insister encore sur les propriétés physiologiques exclusives des *extraits*. Nous avons montré qu'un bon extrait a une action déterminée et caractéristique, qu'il agit progressivement, en s'épuisant suivant un rythme toujours le même et que son absorption est suivie d'une amélioration nette des autres signes d'hypopituitarisme. Comment expliquer ce rôle physio-pathologique et thérapeutique avec une atteinte de la région basilaire.

Et ceci est d'autant plus probant que le même extrait n'a pas du tout la même action sur les autres polyuries, telles que celle de la néphrite chronique et qu'aucun autre produit glandulaire, thyroïdien, ovarien, épiphysaire, thymique, surrénalien n'a d'action non plus sur la diurèse.

Ainsi donc, on peut affirmer que la polyurie insipide est due à une désion hypophysaire dans l'immense majorité de cas — l'expérimentation venant confirmer d'une manière absolue les faits déjà si convaincants de la clinique.

Que penser des expériences précises et d'apparence démonstrative de Camus et Roussy ? Il est difficile de ne tenir aucun compte des faits apportés par deux savants aussi avertis. Notre connaissance de la systématisation fonctionnelle de l'encéphale n'est pas parfaite : ne peut-on pas imaginer des connexions unissant les régions interdéponculaires et le lobe postérieur de l'hypophyse ? Ainsi s'éclaireraient cette question ardue et pourraient s'interpréter de nombreux faits cliniques tels que le syndrome infundibulaire de Claude et Lhermitte.

L'action glandulaire semble ainsi s'exercer directement sur la cellule rénale : est-ce une action hormonique, ou bien le système nerveux entre-t-il en scène ? Les expériences de Jungmann et Meyer démontrent l'existence d'une polychlorurie nerveuse où Ambard estime qu'il y a abaissement du seuil du chlorure de sodium par action directe du système nerveux sur les cellules rénales. En est-il de même pour l'eau ?

« La division trop simple des excrétions en type humoral

et en type nerveux, écrit Ambard, ne saurait être maintenue. Si toutes les sécrétions devaient être rangées dans l'un ou l'autre de ces types, auquel des deux rattacherions-nous la sécrétion rénale ? Si nous n'envisageons que la sécrétion des substances sans seuil, la sécrétion rénale serait purement humorale, mais, si nous envisageons la sécrétion des substances avec seuil, à un mécanisme humoral s'adjoint un mécanisme nerveux des plus importants. »

On sait la tendance actuelle à faire intervenir dans tous les actes de la vie le système végétatif, l'ignorance où nous sommes encore du fonctionnement précis du sympathique dans bien des cas, favorise à juste titre cette opinion. Il n'y a rien d'invraisemblable à admettre l'intermédiaire de ce nerf dans l'action de la sécrétion hypophysaire sur le rein. Disons toutefois que les expériences de Œhme contredisent cette hypothèse : le rein, complètement énervé, isolé par la méthode de Baylin, réagit à l'action de la pituitaire de la même manière qu'en connexion normale. C'est là un fait à vérifier.

Le *liquide céphalo-rachidien*, pour certains auteurs, jouerait un rôle essentiel dans la distribution périphérique de la sécrétion de l'hypophyse ; pour Cushing, pour Gœtsch, l'élaboration glandulaire passerait par les 3e et 4e ventricules et le canal rachidien, dont le liquide serait dans certaines conditions doué de propriétés hypertensives et augmenterait la tolérance normale de l'organisme aux hydrates de carbone. D'après Marañon, ces recherches ont été confirmées par Œhme et par Sacristan, à l'aide de la méthode de Trendelenburg. Toutefois, après Pende, Carlson, Martin et Wassing, Houssay nie ce mode de distribution de la sécrétion hypophysaire.

Enfin, il faut éliminer l'*influence possible des autres glandes endocrines* sur la diurèse. On trouve dans la littérature médicale quelques cas cliniques où on voit de la polyurie au cours de lésions du pancréas, mais ce sont là des faits isolés (Hongour, Gentis, Grundmann). Von Bab, dans un travail important, a essayé l'action de nombreux extraits sur la sécrétion urinaire, sans apporter aucun résultat vraiment concluant.

L'action élective de l'hypophyse postérieure sur la diurèse demeure entière, ainsi que le montre cette rapide étude patho-

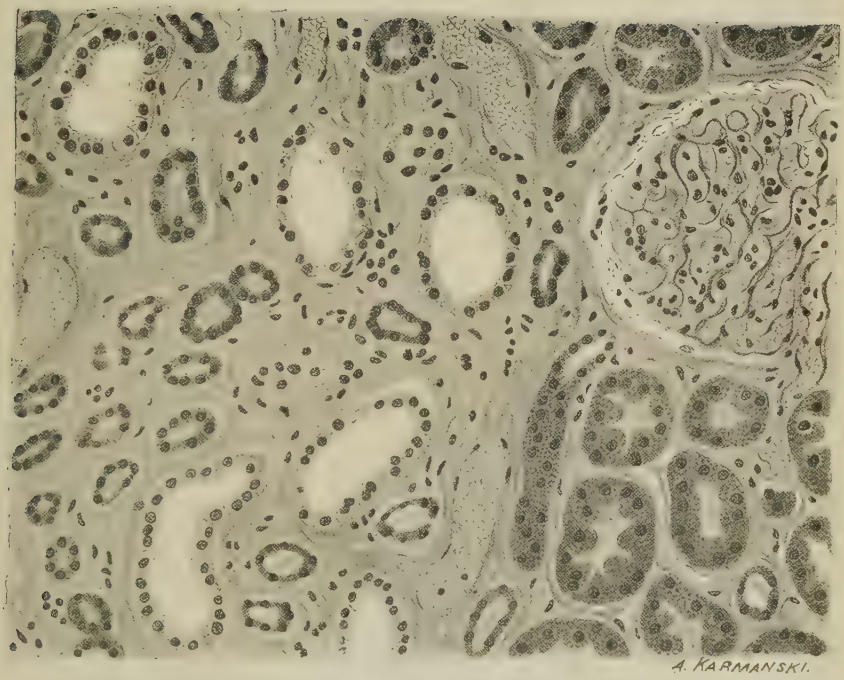
génique. Est-ce à dire que tous les diabètes insipides sont fonction de cette action sécrétoire ? C'est l'avis de Marañon pour lequel la polyurie hypophysaire est synonyme de diabète insipide. Nous serons un peu moins absolu dans nos conclusions, mais nous croyons fermement que l'immense majorité des polyuries non diabétiques ont leur origine dans la glande pituitaire.

IV. — Anatomie pathologique.

Ce serait sortir des limites auxquelles nous avons volontairement borné notre sujet que de décrire ici les lésions de l'hypophyse ou bien de faire une critique du syndrome infundibulaire décrit par Claude et Lhermitte, ou des lésions opto-pédonculaires réalisées expérimentalement par Camus et Roussy.

Nous avons longuement montré, chemin faisant, l'intégrité sécrétoire du rein. Existe-t-il, malgré cela, des lésions anatomiques réelles traduisant le vice fonctionnel de cet organe ? De nombreuses recherches ont été faites par Lamy, Mayer et Rathery sur des reins après des étapes plus ou moins longues de polyurie provoquée : dans tous les cas les glomérules sont restés intacts, mais les auteurs ont noté un élargissement notable de la lumière, des tubes contournés avec aplatissement des cellules et conservation de la bordure en brosse.

Nous n'avons pas trouvé d'étude anatomique de rein humain au cours des diabètes insipides. Dans deux cas examinés avec le Dr Schulmann, nous avons constaté une remarquable intégrité des glomérules et l'absence de lésions des cellules des tubes contournés. Nous avons seulement constaté, surtout dans un cas, un aspect très intéressant : une dilatation anormale des tubes, dilatation qui se rapproche singulièrement de celle constatée expérimentalement par Lamy, Mayer et Rathery au cours des expériences que nous signalons ci-dessus. Ce sont là des travaux d'attente qui demandent à être poursuivis, mais on peut dès à présent dire que l'étude anatomo-pathologique du rein vient confirmer l'opinion physio-pathologique que nous nous faisions de la polyurie en ce qui concerne l'intégrité quasi absolue du filtre rénal, réserve étant faite seulement pour la dilatation des tubes contournés, dilatation qui doit d'abord être simplement fonctionnelle, qui ne devient permanente qu'à la longue et encore ne porte pas sur tous les tubes, beaucoup ayant sans doute repris leurs dimensions primitives lors de la période organique où la polyurie, dans nos deux cas, avait fait place à de l'oligurie.



Coupe de Rein de D. I. aigu au cours de pneumonie. Polyurie faible.
(Schulmann et Desoutter).

V. — **Diagnostic et traitement.**

En présence d'une polyurie considérable et persistante, une simple réaction de Fehling négative fera poser le diagnostic de diabète insipide. Encore faut-il que cette polyurie soit primitive et non point consécutive à une polydipsie.

La constatation d'une densité extrêmement basse, 1.002, 1.004, suivant le volume, fera écarter les diabètes azoturiques, phosphaturiques, chloruriques, qui s'accompagnent d'une sécrétion saline exagérée et par conséquent s'éloignent du caractère de dilution si remarquable dans la polyurie que nous étudions.

Dans les cas frustes, c'est-à-dire d'urine moyennement abondante, 2 à 4 litres, que l'on constate si fréquemment chez les infantiles à l'état permanent ; ou bien dans les émissions abondantes, mais passagères d'urine survenant au cours d'une infection ou à la suite d'un traumatisme, le syndrome demande à être recherché. Le critérium sera fourni par l'action de l'extrait hypophysaire.

« La pituitrine, écrit Hoppe Seyler, est à la polyurie ce que l'extrait thyroïdien est au myxœdème », son action est absolument spécifique et en Amérique on a pu utiliser son effet sur la diurèse comme un étalonnage pour doser la valeur du produit.

Jamais, sous son influence, une polyurie par lésion rénale ne pourrait être améliorée.

L'usage de cette épreuve a permis à Marañon de constater que 95 o/o des cas de diabète insipide sont d'origine glandulaire.

Les indications thérapeutiques fondamentales dépendent avant tout de la nature des lésions : tumeurs de l'hypophyse

ou de son voisinage, sclérose ou dégénérescence du parenchyme. Il n'est pas question du rein.

Les tumeurs de la base du cerveau relèvent de la chirurgie depuis les travaux de Cushing et de Von Eiselsberg. Néanmoins la mortalité opératoire, dans ces interventions, est de 10 à 20 o/o. Le but qu'on y poursuit est de pallier aux symptômes d'hypertension crânienne par une décompression sub-temporale.

Le procédé le plus employé par Cushing, Hirsch, Lecène, etc., est un effondrement du sinus sphénoïdal qui libère l'hypophyse, laquelle, décomprimée, reprend complètement ou partiellement son fonctionnement normal. Lecène, qui a étudié longuement cette technique, a guéri de cette manière un malade atteint d'un syndrome adiposo-génital, et le résultat persiste six ans après l'intervention.

Jamais, il faut l'avouer, on n'aura recours à un pareil traitement pour une simple polyurie, si abondante soit-elle, mais seulement en cas de symptômes graves associés comme cela se présente souvent.

Le radium et la radiothérapie semblent appelés à remplacer ici l'acte opératoire vraiment trop dangereux.

On a commencé (Frasier, 5e congrès international de chirurgie), par appliquer le radium après décompression par trépanation de la selle turcique.

La radiothérapie semble actuellement mise au point. Un des derniers articles de Jaugeas, dans le *Journal de Radiologie et Electrologie*, rapporte un cas de tumeur pituitaire traitée pendant deux ans, ou l'amélioration put être suivie pas à pas au moyen de tracés successifs des champs visuels. Le danger est évidemment d'atteindre les éléments propres de la glande et de provoquer un hypopituitarisme secondaire, qui, celui-là, serait définitif.

La *thérapeutique médicale* de la polyurie hypophysaire nous retiendra plus longtemps, elle n'en est qu'à ses premiers pas et cependant elle a pu donner à des cliniciens avertis de remarquables résultats. Elle sera différemment dirigée selon que les accidents reconnaissent une cause spécifique connue, particulièrement la syphilis ou une lésion d'origine indéterminée.

Nous n'insisterons pas à nouveau sur l'importance et la fréquence de la vérole dans la genèse du diabète insipide : il faudra toujours y penser, la rechercher avec la minutie la plus attentive et ne jamais oublier de faire appel à la réaction de Wassermann.

Il faut distinguer trois éventualités dans le traitement de la polyurie syphilitique :

1° Il s'agit d'une lésion au début de son évolution, simple vascularité avec infiltration embryonnaire qui pénètre dans les travées épithéliales, dissocie les éléments glandulaires : les éléments de néoformation conjonctive n'ont pas encore paru et les cellules nobles sont respectées. Dans ces cas, la seule action du traitement mercuriel ou arsenical habituel suffira à amener une complète guérison. On peut encore avoir affaire à une petite gomme hypophysaire ou parahypophysaire qui comprime le parenchyme sain, dont la fonte ramène l'intégrité fonctionnelle.

Nous ne citerons pas tous les cas, nombreux déjà, de guérisons complètes ainsi obtenues. Trois injections de 0 gr. 05 de salicylate de Hg. suffisent dans une observation de Heden à faire céder une polyurie de 16 litres, datant de cinq années. Voisins sont les résultats obtenus par Freidberg, Goldenberg et Kaliski, Bénario. L'amélioration se traduit, sans parler de l'état général du sujet et des symptômes, en considérant uniquement l'élimination urinaire, par deux éléments essentiels : chute rapide de la courbe des quantités, relèvement correspondant de la courbe des densités. L'abaissement du débit urinaire peut quelquefois n'être que relatif seulement, tel le malade de Laignel-Lavastine, dont la polyurie tomba de 20 litres à 5 litres quotidiennement et se maintient à ce taux.

2° Parfois, le diabète, bien que d'origine syphilitique, ne cède pas au seul traitement antispécifique, il semble que l'imprégnation spirochétique de la glande exerce une sorte d'inhibition sur son fonctionnement. Pour remettre en marche l'activité sécrétoire, on adjoindra au premier moyen le secours de l'opothérapie, dont nous allons parler plus loin.

3° Il peut s'agir de lésions depuis longtemps établies, le parenchyme a eu le temps de subir une dégénérescence gom-

meuse quasi totale ou bien les éléments sécrétoires sont enserrés par des nappes de tissu scléreux indestructible et la fonction glandulaire est irrémédiablement compromise. Le traitement spécifique agira ici sur l'état général, il ne le faudra pas négliger, mais il ne faudra nullement compter sur lui pour réduire la polyurie, que seule pourra influencer, temporairement, comme nous le verrons, la médication hypophysaire.

La même conduite à tenir serait de règle pour la tuberculose pituitaire, malheureusement, jusqu'ici, les moyens spécifiques ont été décevants, néanmoins, on pourra tenter l'essai de la tuberculinothérapie et des corps immunisants de Spengler.

Le *traitement opothérapique*, sur lequel nous insisterons maintenant, est un chapitre du plus haut intérêt en raison des remarquables résultats qu'il peut apporter.

L'opothérapie idéale, à vrai dire, serait réalisée par la greffe de tissu hypophysaire, malheureusement jusqu'ici, en dépit de nombreuses tentatives, signées d'expérimentateurs habiles tels que Sacerdotti, Cararo, Exner, Cushing, Clairmont et Ehrlich, pratiquées généralement sur la pulpe splénique, aucun succès n'a été obtenu dans cette voie.

A Lereboulet et Faure-Beaulieu revient le mérite, en France, de la première tentative de traitement opothérapique, à la suite des publications de Farini, de Von der Velden, de Romer. Le malade, un jeune infantile hypophysaire, reçoit des injections hypodermiques d'extrait pituitaire Choay, chacun correspondant à un demi-lobe postérieur de glande de bœuf. Cette dose fait choir (courbe dans les vingt-quatre heures) le volume des urines émises à un chiffre normal, l'effet est immédiat, mais passager et le lendemain, la polyurie reparaît. Un poids plus élevé d'extrait ne diminue pas davantage la quantité et ne donne pas une persistance plus grande à l'action. Pendant cinq mois, l'usage de la même préparation est poursuivi avec une amélioration des symptômes hypophysaires accessoires, mais un résultat identique sur la diurèse.

Depuis lors, les observations thérapeutiques se multiplient, toutes les fois que l'origine glandulaire de la polyurie est établie, on peut escompter un succès tout au moins tempo-

raire. Nous ne nous attacherons pas, ici, à une fastidieuse énumération des faits positifs qui, chaque jour, s'accumulent. Tous les éléments de cette question, qui échappe de plus en plus à la controverse, sont étudiés dans un remarquable article de Lereboullet, auquel nous renvoyons le lecteur.

Dans un certain nombre de cas où une polyurie présumée pituitaire ne fut pas améliorée par l'injection d'extrait glandulaire, il faut incriminer le produit utilisé. Nous savons maintenant que les préparations sont de valeur inégale. Chez un de nos sujets, 1 cent. cube de l'extrait habituellement par nous employé, nous donne une courbe remarquable, alors que 2 cent. cubes d'une autre solution hypophysaire n'amènent qu'une baisse insignifiante avec même quelques accidents d'intolérance : céphalée, bourdonnements d'oreilles. Quand l'action de l'extrait n'apparaît pas de toute évidence et que pourtant la préparation est bonne, il faut non pas doubler la dose, mais la répéter à intervalles moins espacés. Le mieux, dans ce cas, sera d'observer de près la malade en recueillant ses urines d'heure en heure. On constate alors que vingt minutes après la piqûre, la diurèse est normale quantitativement et qualitativement. Nous avons vu et nous n'y reviendrons pas, qu'il n'y a sous l'influence du traitement aucune rétention azotée ou toxique, et il le faut bien, puisque continué pendant des semaines, voire des années, il a maintenu des malades en excellent état, améliorant les symptômes associés, leur rendant le sommeil, l'appétit et surtout un remarquable état de bien-être. Il faut insister sur ce point et répondre ici à une objection qui a été faite par des auteurs allemands, tels que Grote, Tallquist : l'oligurie artificiellement obtenu par l'extrait pituitaire ne se paie nullement d'une réduction de l'élimination azotée, ainsi que nous l'avons longuement établi dans ce mémoire. Une telle opinion, d'ailleurs, tiendrait à admettre un trouble dans le fonctionnement du rein, ce qui est contraire à tous les faits.

Quel que soit le mécanisme de son action, l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse se montre le remède de choix de la polyurie insipide. Tout se passe comme s'il était le produit de remplacement d'une sécrétion déficiente. Dans un temps qui

suit sa piqûre, le malade retrouve une sécrétion rénale de tous points normale. Ce n'est évidemment qu'un produit de remplacement dont la consommation est de tous les instants, mais cependant son efficacité persiste indéfiniment égale à elle-même, sans qu'il soit besoin de jamais hausser la dose. Quelle sera donc la posologie à recommander au cours de la polyurie hypophysaire ? La dose d'extrait prescrite doit agir comme produit de remplacement pour un déficit de tous les instants, mais son apport ne peut être forcément qu'intermittent. *A priori*, le produit glandulaire ne perdant pas ses propriétés par son passage dans le tube digestif, devrait donner par cette voie un effet moins brusque, plus continu, plus prolongé. Cependant, les comprimés, les tablettes, les pastilles, les poudres, n'ont pas, semble-t-il, une efficacité bien grande. Il vaut beaucoup mieux, dans ce cas, s'adresser à la glande fraîche. Pourquoi faut-il de 5 à 10 hypophyses de bœuf par jour pour obtenir le même résultat qu'avec une ou deux injections hypodermiques à un demi-lobe chacune ? Il faut à un de nos malades de 5 à 7 glandes pour qu'il se trouve à « l'aise » et qu'il puisse bien dormir. Signalons cependant le cas d'un homme de Motzfeld qui arriva à diminuer progressivement le nombre d'hypophyses jusqu'à se contenter de ne manger que 1 à 2 glandes par jour. La véritable action thérapeutique est donc obtenue par l'injection sous-cutanée de lobe postérieur de la pituitaire ; nous avons déjà dit qu'il fallait utiliser des préparations bien dosées et actives, voici le détail de préparation de l'extrait Choaz, qui toujours nous a donné pleine satisfaction :

« La glande choisie est l'hypophyse du bœuf, dont le poids moyen est de 2 gr. 20 pour la totalité de la glande, 1 gr. 80 pour le lobe antérieur, 0 gr. 40 pour le lobe postérieur.

« L'hypophyse, desséchée dans le vide, donne 0 gr. 50 de poudre pour l'organe total, soit 0 gr. 40 pour le lobe antérieur et 0 gr. 10 pour le lobe postérieur.

« Cette poudre sert à préparer la solution injectable ; elle est d'abord délipoïdée, puis traitée par des dissolvants qui en extraient certaines substances actives encore non précisées.

« La solution ainsi chargée de ces substances actives est concentrée jusqu'à l'obtention d'un résidu sec. Le résidu est

dissous dans une solution aqueuse de chlorure de sodium à 7 o/oo, puis porté à l'ébullition, si bien qu'il ne reste que les principes thermostabiles et que tous les éléments microbiens nocifs ont disparu. Par conséquent, la solution préparée ne comprend qu'une partie des éléments de l'hypophyse.

« La solution ainsi préparée, faite avec le lobe postérieur, répond par centimètre cube à o gr. o5 de poudre de lobe postérieur, soit à la moitié de ce lobe. »

Evidemment, comme le fait très justement remarquer Lereboullet, il s'agit là de préparations sans doute très éloignées de ce qu'est la glande elle-même et de ce que peut être *in vivo* son produit de sécrétion, mais on ne peut rester indifférent et sceptique devant les résultats indéniables chaque fois répétés. Il est fort possible que cette thérapeutique ne modifie pas d'une façon absolue le pronostic du diabète insipide. Si elle ne peut le plus souvent faire disparaître la lésion causale, elle transforme pour un temps et d'une manière remarquable les principaux accidents qui font cortège à la polyurie. Deux signes en particulier, et qui sont des plus pénibles, s'amoindrissent jusqu'à disparaître, c'est la sensation de soif parfois atroce et le malaise indéfinissable qui empêche tout sommeil.

L'inocuité de ce traitement, qui, sans inconvénient, peut être continué fort longtemps, ne peut qu'encourager à persister dans sa bienfaisante action. Selon le conseil de Lereboullet, on pourra remplacer les injections intramusculaires par l'opothérapie par voie buccale pendant une à deux semaines, cette substitution serait relativement efficac à titre de médication intercalaire.

Dans une leçon récente en son service de l'hôpital Tenon, Rathery a présenté une malade qui semble définitivement débarrassée de sa polyurie après usage temporaire d'extrait hypophysaire. Le fait demande éclaircissement, la *restitutio ad integrum* de la glande n'étant pas le but d'une médication proprement « de remplacement ».

L'opothérapie hypophysaire agira, à côté de la polyurie, sur les autres accidents possibles de déficience sécrétoire : le développement de l'appareil génital, l'adiposité, la croissance. Souvent son action sera renforcée utilement par l'association

d'autres produits endocriniens, thyroïdiens ou surrénaux, notamment ; nous ne reviendrons pas sur ces questions de syndromes pluriglandulaires dont nous avons déjà parlé et fait état.

Tout récemment, R.-B. Gibson et F.-T. Martin ont rapporté, dans les *Archives of International Medicine*, de Chicago, un cas de polyurie d'abord traité par l'extrait hypophysaire — avec succès — puis soumis à l'action de l'histamine (substance présente dans de nombreuses protéines et qui dérive d'un amino-acide, l'histidine). Or, l'injection de 0 milligr. 2 d'histamine produisit un effet beaucoup moins marqué que l'extrait hypophysaire : il ne semble pas que l'activité de cet extrait puisse être rapportée à l'histamine.

Nous avons fait le procès du régime au cours du diabète insipide et facilement réfuté les auteurs allemands qui prétendent avoir obtenu par ce seul moyen des résultats : aucune indication logique et raisonnée ne nous conduit à l'accepter.

Nous ne ferons que citer, pour les condamner eux aussi, les médicaments antinervins jadis utilisés.

Quelle que soit l'action pathogénique exacte de l'extrait hypophysaire, son rôle dans la diurèse est indéniable et l'usage de l'opothérapie dans ces cas aura toujours une importance clinique et thérapeutique des plus intéressantes.

CONCLUSIONS

I. — A l'heure actuelle, il apparaît comme certain que les lésions de l'hypophyse tiennent une place considérable dans l'étiologie du diabète insipide. Dans ce syndrome, la polyurie est le symptôme essentiel qui résume à lui seul presque toute la maladie, qui lui donne une allure propre et ceci à un tel point que pendant fort longtemps les signes asscoiés d'insuffisance hypophysaire ont pu passer inaperçus.

II. — Pour interpréter le fonctionnement rénal au cours de la polyurie, il y a lieu de serrer de près le problème de la sécrétion du rein et d'étudier en particulier l'ingénieuse théorie des seuils.

III. — L'analyse clinique du diabète insipide montre qu'il s'agit d'une insuffisance fonctionnelle du rein, qui ne porte que sur le régime de l'eau. On peut résumer le problème en disant qu'il y a une véritable « fuite de l'eau ».

Il n'existe, en effet, aucune insuffisance organique : le rein conserve toujours une bonne puissance de concentration et on ne trouve aucune rétention chlorurée ou azotée, par exemple.

IV. — L'anatomie pathologique révèle dans la plupart des faits une lésion de l'hypophyse, le trouble de sécrétion de cette glande retentit secondairement sur le rein. Les études anatomiques de cet organe ont montré dans un cas un élargissement anormal des tubes urinaires, mais ceci demande un examen confirmatif.

V. — La polyurie hypophysaire se distinguera des autres diabètes insipides véritables, c'est-à-dire à urine de densité très basse et qui sont des raretés cliniques, par l'existence des signes d'insuffisance de l'hypophyse, et surtout par l'action pathognomonque de l'extrait glandulaire. Un demi-lobe postérieur en injection sous-cutanée restreint la diurèse jusqu'à la rendre pour un temps voisine de la normale, sans provoquer aucune rétention des constituants urinaires. Il semble que la clinique possède là un véritable test biologique.

VI. — La thérapeutique tiendra compte avant tout de deux choses : de l'étiologie du syndrome où souvent la syphilis est en cause, de l'insuffisance glandulaire. La méthode apothérapique, donnera des résultats précieux, quoique presque toujours temporaires.

Vu :
Le Président de la thèse,
ROGER

Vu :
Le Doyen de la Faculté,
ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL

BIBLIOGRAPHIE

Abrahamson et Climenko. — Etude de 100 cas de maladie de l'hypophyse. *Jour. A. M. A.*, Chicago, 1917, p. 281-282.

Abt et Strouse. — Observations sur le D. I. traumatique chez des enfants. *Amer. Journ. Med. Science*, 1911, p. 338 à 350.

Achard et Loeper. — Gigantisme acromégalie et D. I. *Nouv. Icon. Salpétrière*, 1900, p. 712.

Achard et Demanche. — Influence des actions mécaniques sur les échanges de liquide entre le sang et les sérosités hydropiques. *Soc. de biol.*, 19 janv. 1907, p. 93.

Achard et Ramon. — Potomanie chez un enfant. *Soc. Méd. Hop.*, 12 mai 1905.

Aievoli (E.). — Chirurgie hypophysaïre. *La Riforma Medica*, Naples 1919, p. 1080.

Albasanz Echeverria (S.). — Un cas d'acromégalie avec D. I. *Clinica y Laboratorio*, 1911, p. 193.

Allaria (G.-B.) et Rovere (G.). — Recherches sur le fonctionnement du rein dans un cas de D. I. *Rassegna di Terap*, Torino, 1908, p. 546.

Ambard. — Physiologie des reins. *Gitler*, édit., 1914.

Antoine (d'Angers). — Diabète Insipide et Syphilis. — *Gaz. Med. Paris*, 1913, 2 juillet, et *Arch. Méd. Angers*, 1913, p. 147.

Arnould. — Tubercule de l'hypophyse et polyurie. *Thèse*, Nancy, 1907-08.

Arnozan. — Diabète insipide d'origine syphilitique. *Journ. Méd. Bordeaux*, 1912, p. 165.

Arredondo (cité par Maranon). — *Anales de la Academia Medico Quirurgica de Madrid*, 1917-18.

Aubertin et Ambard. — Note sur le fonctionnement rénal dans le D. I. *Soc. Méd. Hop.*, 6 mars 1914.

Aschner (B.). — Hypophyse et D. I. *Münsch. Med. Woch.*, 1917, page 81.

Azam (I.). — Syndrome d'insuffisance glandulaire hypophysaire au

Von Bab. — L'hypophyse régulateur de la diurèse et de la densité de l'urine. *Münsch. Med. Woch.*, 1916, p. 1.685, 1.722, 1.758.

Babonneix et Roustan. — Polyurie essentielle chez l'enfant. *Gaz. Hop.*, 1907, p. 1.731.

Bach (H.). — Guérison d'un cas de D. I. par les rayons ultraviolets. *Deutsch. Med. Woch.*, 1911, p. 1.990.

Balint (R.). — Contribution à l'étiologie du D. I. *Berl. Klin. Woch.*, 1913, p. 2.379.

Barker et Hodge. — Etude d'un cas de D. I. et essai d'opothérapie. *Endocrinology*, 1917, p. 427.

Barker et Mosenthal. — L'extrait hypophysaire dans le traitement du D. I. *Transl. Assoc. Amer. Physicians*, Philadelphia, 1917, p. 233 à 237.

Barros. — Dystrophie hypophysaire. *Rev. dos Cursos* (Porto Alegre), 1918. Cité in Endocrinology, p. 497.

Baumel. — Contribution à l'étude du D. I. chez l'enfant. (D. lié à des lésions dentaires). *Montpellier Méd.*, 1904, p. 469 à 475.

Beck et Mac Lean. — D. I. et hypopituitarisme (Action de l'extrait hypophysaire. *Thérap. Gaz.*, etc., Détroit, 1919, p. 158-160.

Beco et Plumier. — Recherches expérimentales sur les actions cardio-vasculaires et diurétiques de l'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse chez le chien. *Bull. Acad. Roy. Belge*, paragr. 4, 1913, page 369.

Belfield. — Un cas de puberté rétrograde et D. I. amélioré par la surrénale. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 16 july 1910, résumé in Fleurot, p. 71.

Bell (W. Blair). — Opérations expérimentales sur l'hypophyse. *Quart. Journ. Exp. Physiol.*, London, 1917, XI, p. 78.

Bell (W. B.). — L'Hpophyse. New-York, 1919, Wood, un volume de 368 p. in-8°.

Benario. — Pathologie et thérapeutique du D. I. *Münsch. Med. Woch.*, 1913, p. 1.768.

Bennet. — Les principes et la pratique de la médecine. 5e édit., p. 996. Cité par Norak.

Berblinger. — Gliome de l'hypophyse, D. I. *Verhandl. der Deutsch. Path. Gesells.*, 1913, p. 273.

Bergé et Pagniez. — Débilité mentale avec polyurie. *Soc. Méd. Hop.*, avril 1914.

Bergé et Schulmann. — Rythme de la Polyurie hypophysaire. *Presse Méd.*, 1918, p. 618.

Berkenheim. — D. I. chez un nourrisson. *Soc. Pédiatrie*, Moscou, 26 mars 1903.

Beruti et Houssay. — Sur l'emploi de la médication hypophysaire. *Pres. Méd.*, 26 juillet 1913.

Beutter. — D. I. à la suite d'un traumatisme crânien. *Loire Méd.*, St-Etienne, 1912, p. 223.

Biach (P.). — Deux cas de D. I. guéris par la Pituitrine. *Munsch. Med. Woch.*, 1914, p. 217.

Biberfeld (J.). — Contribution à l'étude de la Diurèse. *Pflüger's Archiv.*, 1907, paragr. 341.

Biedl. — Innere Sekretion, 3 Aufl. Urban und Schwarzenberg.

Biedl. — Physiologie et pathologie de l'hypophyse. *Wien. Klin. Woch.*, 30 novembre 1911, p. 1686-1687.

Boari (E.). — Régime déchloruré dans le D. I. *Garr. d'Osp.*, Milano, 1913, p. 1063.

Bonnet (L.-M.). — Polyurie essentielle chez un psoriasique. *Lyon Méd.*, 1913, p. 18.

Borchardt (L.). — Recherches expérimentales sur le D. I. dans l'acromégalie. *Deutsch Med. Woch*, 1908, p. 946.

Borelli. — Tuberculose de l'hypophyse. *Giorn. della Real Acad. di Med.*, Torino, 1913, p. 91. — Extraits in *Brit. Med. Journ.* Epitome 65, 1913.

Bostroem. — Symptômes cliniques d'un cas d'atrophie hypophysaire (lobe antérieur). *Deutsch Med. Woch.*, 1918, p. 871.

Braenung (H.). — Nouvelles recherches sur le D. I. *Würzburg. Abhandl. a. d. Gesamtgeb. d. prakt. Med.*, 1908-10, p. 27.

Brown (W.-L.). — Diabète insipide et troubles circulatoires en corrélation avec le sympathique. *Lancet*, London, 1919, I, p. 965-970.

Bryant (W.-S.). — L'hypophyse pharyngée. *Med. Record.*, New-York, 1916, p. 441.

Bullova. — Remarques sur le traitement du D. I. par l'Infundin. *Med. Record*, New-York, 1918, p. 127.

Butler et French. — Etude du métabolisme d'un D. I. consécutif à une fracture du crâne. *Guy's Hosp. Report*, 1902, p. 133.

Cadwaller (J.-C.). — Physiologie de l'hypophyse et action de ses extraits. *Lancet. Clinic.* (Cincinnati), 1916, p. 33.

Campbell (J.-A.). — Les effets de quelques extraits animaux sur les vaisseaux sanguins. *Quart. Journ. Phys.*, 1911, p. 1.

Camus et Roussy. — Polyurie et polydipsie expérimentales. *C. R.*

Soc. de Biol., du cerveau ; la polyurie hypophysaire. *C. R. Soc. Biol*, Paris, 1913, p. 628.

— Polyurie expérimentale permanente (diabète insipide). *Soc.* Paris, 1914, p. 121.

— Polyurie expérimentale permanente (diabète insipide). *Soc. Biol*, 1920, 29 mai, p. 764.

Cardarelli (A.). — Un caso spettacoloso di polyuria simplex. *Studium*, Napoli, 1909, p. 47.

Carnot et Dumont. — Syndrome hypophyso-génital d'origine syphilitique. *Soc. Méd. Hôp.*, 1912, 8 novembre.

Carnot, Rathery et Dumont. — Acromégalie, diabète et tumeur de l'hypophyse. *Soc. Méd. Hôp.*, 1913, p. 921.

Carnot, Rathery et Gérard. — Influence du système nerveux sur le rendement urinaire. *Soc. de Biol.*, mai 1921.

Carter. — Un cas de D. I. aigu avec coma mortel. *Lancet*, 27 août 1904.

Castex (M.-R.). — Insuffisance hypophysaire ; dystrophie adiposo-génitale d'origine syphilitique. *Prensa Med. Argentina*, 1917, suppl. IV, n° 11 (*in Endocrinology*, II, p. 498).

— Hypopituitarisme d'origine syphilitique. D. I. Trophonévrose à type sclérodermique des extrémités inférieures. *Prensa Med. Arg.*, 10 novembre 1917.

Cautley. — Un cas de D. I. *Soc. for the Study of the Discases in Children*, novembre 1906.

Cavazzeni Bergamo. — Deux cas de tumeur de l'hypophyse guéris par les rayons X. *Reforma Medica*, 1920, p. 162.

Chadbourne. — Un cas de D. I. avec acromégalie. *N.-Y. Med. Journ.*, avril 1918, p. 449.

Chauffard et Ravaut. — Acromégalie et D. sucrée ; tumeur du corps pituitaire ; gigantisme viscéral. *Soc. Méd. Hôp.*, 23 mars 1900.

Chauvet (Stephen). — L'infantilisme hypophysaire. *Th. Paris*, 1914.

Cherry (P.-T.-S.). — Un cas de D. I. avec hydrocéphalie chronique. *Australasian Med. Gaz.*, Sydney, 1910, 29, p. 302.

Christie et Stewart. — Etude d'un cas de D. I. portant spécialement sur le mécanisme de la diurèse et sur l'action des extraits hypophysaires. *Arch. Int. Med.*, Chicago, 20, 1917, p. 20.

Cima (V.). — Diabète insipide chez les enfants. Observations cliniques et urologiques. *Pediatria*, Napoli, 1897, 5, p. 15.

Claude et Baudoin. — Sur les effets de certains extraits hypophysaires. *C. R. Acad. Sciences*, 26 octobre 1911, p. 1513.

Clausen. — Action de l'extrait hypophysaire sur l'élimination

d'urines dans le D. I. *Amer. Journ. Dis. Children.*, Chicago, 1918, 16, p. 195.

Coviza (I.). — Un cas de D. I. d'origine syphilitique. *Rev. Med. y Cir. Prat.*, Madrid, 1918, p. 246.

Cow. — Diurèse ; le facteur pituitaire. *J. Physiol.*, 1914, p. 441.

Cowie (D.-M.). — Un cas de D. I. chez une fillette de 10 ans, au point de vue de l'involution des glandes endocrines. *Am. Journ. Discas. Childr.*, Chicago, 1919, p. 194-198.

Cozzolino. — Observations cliniques et urologiques sur un cas de D. I. chez un enfant de deux mois. *Policlinico*, 1900, T. VII.

Crouzon et Bouttier. — Syndrome pluriglandulaire avec D. I. ; efficacité de l'opothérapie hypophysaire sur la polyurie. *Soc. Méd. Hôp.*, 23 juillet 1920.

Crowe, Cushing, Homans. — Etudes expérimentales sur l'hypophyse. *John Hopkin's Hosp. Bull.*, 1910, p. 127.

Cushing. — Rapports du D. I. et de l'hypophyse. *Paris Médical*, 2 août 1913.

— The Pituitary, Body and its disorders. *Lippincott*, Philadelphia, 1912.

— Les symptômes différentiels entre les troubles des deux lobes du corps pituitaire. *Amer. Journ. Med. Sciences*, mars 1913, p. 314, 328.

— Au sujet du D. I. et de la polyurie hypophysaire. Boston, *Med. Surg. Journ.*, 1913, 24, et *Bull. Massach. Med. Soc.* ; méd. communications, 24, p. 25.

Cushing, Goetsch, Jacobson. — *John Hopkins Hosp. Bull*, 1911, 22, p. 165.

Dale (H.-H.). — Action des extraits d'hypophyse. *Biochem. Journ.*, 1909, 4, p. 427.

Dameno (Enrique). — Un cas de D. I. *Prensa Med. Argent.*, 1919, 5, p. 345 (Endocrinology, octobre 1919, p. 533).

Dana C.-C.). — La somnolence morbide et ses relations avec les glandes endocrines. *Med. Rec. N.-Y.*, 1916, 139, p. 1.

Dandy et Goetsch. — La circulation de l'hypopyse. *Amer. Journ. Anat.*, janvier 1910, p. 137.

Delille. — L'hypophyse et la médication pituitaire. *Thèse*, Paris, 1909.

Deluca. — (Cité par Marañon), *Semana Medica*, Buenos-Ayres, 1915.

Ducamp-Terrien. — Deux observations d'atrophie optique avec syndrome hypophysaire. *Ann. d'oculistique*, Paris, 1919, p. 419.

Dunau (M.-F.). — Rôle de l'hypophyse dans la nutrition. *Press Méd.*, 19 avril 1911.

Duncan. — Polyurie gravidique. *Trans. Obst. Soc.*, Edinburgh, 1875, p. 353.

Dupérié. — Le spirochète dans l'hypophyse d'un syphilitique héréditaire. *Soc. Obst et Pédiat.*, de Bordeaux, avril 1909 ; *Press Méd.*, 1909, p. 496 et p. 600.

Ebstein. — Deux cas d' « Eunuchoïsme » avec D. I. *Munsch. Med. Woch.*, 1913, p. 200.

— Cas de D. I. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1909, p. 1.

Ehrmann (R.). — D. I. familial chez trois enfants arriérés. *Berl. Klin. Woch.*, 1911, p. 496.

Eichenberger (E.). — Un cas de D. I. de l'enfance. *Festschr.* Ed. Hagenbach-Burckhardt, 1897, p. 51.

Eichorn. — Du D. I. chez l'enfant. *Jahr. f. Kinderh.*, 1896, p. 45.

Ellern (H.). — Contribution à l'étude de l'étiologie du D. I. *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, Leipzig, 1912, 109, p. 85.

Eno (H.). — D. I. d'origine probablement tuberculeuse. *Proc. Canal. zone Med. Ass*, 1912, p. 19.

Esterle. — Polyurie gravidique à répétition, in Kleinwächter. *Zeitsch. f. Geb. ù Gyn*, 38, p. 191.

Fahr. — Contribution à la pathologie de l'hypophyse. *Deut. Med. Woch.*, 1918, p. 206-208.

Falta (W.) et Eppinger. — Les maladies des glandes vasculaires sanguines. Berlin, 1913. [*Die Erkrankingen der Blütdrüsen.*]

Falta. — D. I. guéri par la pituitrine. *Med. Klin.*, 1915, p. 1382.

Falta et Nowaczinski. — L'uricolyse. *Berl. Kl. Woch.*, 1912, n° 38.

Farini. — Un cas de D. I. *Gazz. degl. Osped. a della Cliniche*, septembre 1913. (Cité *in Presse Med.*, 1913, 8 novembre.)

— Sur l'action diurétique de la substance hypophysaire. *Comm. Acad. Med. di Padova*, 16 maggio 1913.

Finkelnburg. — Recherches cliniq. et expérimentales sur le D. I. *Deut. Arch. Klin. Med.*, 1907, p. 345.

Finkelnburg. — Sur la puissance de concentration du rein dans le D. I. *Deut. Arch. Klin. Med.*, 1910, p. 33.

Fearnsides (E.-G.). — Dystrophie adiposo génitale avec Wassermann positif. *Proc. Roy. Soc. Med.*, London, 1915-16, 9, Sect. Neurolog. 50.

Finkelnburg et Ribbert. — Tumeur de la région hypophysaire avec D. I. *Deut. Med. Woch.*, 1910, p. 1682.

Fitz (R.). — Un cas de D. I. *Arch. Int. Med.*, 1914, p. 706.

Flandin, Huber et Debray. — Action favorable de l'opothérapie hypophysaire dans un cas d'obésité et de D. I. *Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1920, p. 487.

Fleurot. — Relations entre le D. I. et l'hypophyse. *Thèse Paris*, 1914.

Fontana (V.). — L'atropine dans le D. I. *Gazz. d'Osped.*, Milano, 1907, p. 601.

Forschbach et Weber. — Observations sur l'excrétion de l'urée et du sel dans le D. I. *Zeitsch. f. Klin. Med.*, 1911, p. 221.

Forschbach. — Le pouvoir de concentration du rein dans le D. I. *Zeit. f. Klin. Med.*, 1913, p. 153.

Fourcault. — Etat actuel de la physiopathologie de l'hypophyse. *Thèse*, Montpellier, 1910.

Fraga (C.). — Diabète insipide. *Brazil Med.*, Rio-de-Janeiro, 1919, p. 303.

Frank (E.). — Rapports de l'hypophyse avec le D. I. *Berl. Klin. Woch.*, 1912, p. 393.

Von Frankl-Hochwart et Fröhlich. — Action de l'hypophysine (Pituitrine Park et Davis) sur le système nerveux sympathique et le s. autonome. *Arch. Exp. Path. u Pharm.*, 1910, p. 347.

French et Ticchurst. — *Trans. Clin. Soc.*, London, 1906, p. 117.

Frey et Kumpiess. — Influence du Pituglandol sur la diurèse chez l'homme. *Zeit. Ges. Exp. Med.*, 1913-14, p. 380.

Führer. — L'hypophyse et ses principes actifs. *Berl. Klin. Woch.*, 1914, n° 6.

Futcher. — Observation clinique de neuf cas de D. I. *Trans. Ass. Am. Phys.*, 1914, p. 247.

Gabriels (J.). — La sécrétion rénale et l'action physiologique de certains diurétiques sur le rein isolé. *Arch. Int. Physiol.*, 1913-14, p. 428.

Gaillard. — Syndromes hypophysaires chez l'enfant. *Thèse Paris*, 1912.

Garnerus. — Cas de D. sucré et de D. I. chez un nourrisson. *Deutsch. Med. Woch.*, 23 octobre 1884.

Garnier (M.) et Schulmann. — Action de l'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse sur la sécrétion urinaire. *Soc de Biol.*, 1914, 11 juillet.

Gentile. — D. I. essentiel chez l'enfant. *Gazz. degli Osped.*, 19 juillet 1903, p. 911.

Gentili (A.). — Rapports de l'hypophyse avec la polyurie et le dia-

bète appelé insipide, de la grossesse. *Rassegna d'Ostetr. et Ginecol.*, Napoli, 1918, p. 212.

Gerhardt. — Diabètes insipides. *Wien*, 1899.

Gibson (R.-B.) et Martin (F.-T.). — Un cas de diabète insipide traité par l'extrait hypophysaire et par l'histamine. *Arch. of Int. Med.*, Chicago, XXVII, n° 3, 15 mars 1921.

Von Gierke (E.). — L'hypophyse et l'épiphyse dans le D. I. *Verhandl deutsch. Pathol. Ges.*, Iéna, 1914, p. 200 ; discussion, p. 231.

Di Giorgio (G.). — Diabète insipide chez des enfants tuberculeux. *Gazz. Internat. di Med.*, Napoli, 1913, p. 153.

Grenet et Tanon. — Acromégalie et diabète. *Revue Neuvol.*, 1907, page 84.

Goetsch, Cushing et Jacobson. — La tolérance aux hydrates de carbone et le lobe postérieur de l'hypophyse. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1911, p. 243.

Goldberg et Hertz. — Excrétion des chlorures dans le D. I. ; influence du bicarbonate de soude, extr. in : *Revue de Médecine de Paris*, 1913, p. 91.

Goldenberg et Kaliski. — (Cité par Benario). *Amer. Journ. Med. Science*, mars 1911.

Goodall (H.-W.). — Etudes sur le métabolisme dans un cas de D. I. *Boston Med. and Surg. Journ.*, 1911, p. 788.

Gooken. — L'extrait hypophysaire dans la polyurie. *Colorado Med.*, Denver, 1918, p. 100-102.

Gotzl et Erdheim. — *Zeitsch. f. Heilkünde*, 1905 ; *Abt. f. innere Mediz.*, p. 372.

Goujoux et Delmas. — Des polyuries insipides ; essai de classification pathogénique. *Montpellier Médical*, 1907, p. 457-481.

Graham (E.-A.). — Un cas de D. I. consécutif à une blessure du crâne par balle. *Ann. Surg.*, 1917, p. 529 (in *Physiol. Abstracts*, April 1918, p. 34).

Grall (G.). — Sur un cas de D. I. notablement amélioré par l'hypophysine. *Deutsch. Med. Woch.*, 1915, p. 1095.

Grote. — Fonctionnement du rein dans le D. I. *Deutsch. Arch. f. Klin. Mediz.*, 1917, p. 223.

Grundmann. — Une nouvelle théorie du D. I. *Berl. Klin. Woch.*, 1917, p. 743, 747, et *Physiol. Abstracts*, janvier 1918, p. 596.

Guinon. — De quelques troubles urinaires de l'enfance. *Thèse, Paris*, 1889 (biblioth.).

Gunther. — Anidrose et D. I. *Zeitschr. f. Klin. Med.*, Berlin, 1913, p. 53.

Guthrie et Sutherland. — Deux cas de D. I. transitoires. *Proc. Roy. Soc. Med.*, London, 1913-14, VII, p. 76.

Hagenbach. — *Jahrbuch f. Kinderheilkunde*, 1883 (in Th. Fleurot), page 56.

Halliburton, Candler, Sikes. — L'hypophyse humaine. *Quart. Journ. Exp. Physiol.*, 1909, p. 229.

Hallion-Carrion. — Sur l'effet expérimental de l'extrait d'hypophyse. *Soc. de Thérap.*, 13 mars 1907.

Handelsmann et Horsley. — Recherches expérimentales sur l'hypophyse. *Brit. Med. Journ.*, 4 novembre 1911.

Hanssens (O.). — Sur le D. I. et son traitement par le régime déchloruré et hypoazoté. *Nord. Tijdsskr. f. Terapi*, Kobenhag, 1911, 10, p. 237.

Haushalter (P.). — Polyurie essentielle chez un enfant de six ans. *Ann. Méd. Chir. Infantiles*, Paris, 1898, p. 469.

Haushalter et Lucien. — Polyurie simple et tubercule de l'hypophyse. *Rev. Neuv.*, 1908.

Heden. — Un cas de D. I. chez un syphilitique. *Svenska Lak. Sallsk. Handl.*, Stockolm, 1917, p. 625-630.

Hercoq (G.). — De la médication hypophysaire. *Presse Méd.*, 1911, 23 septembre.

Heitz-Boyer et Morens. — Volume des urines et concentration maxima ; signification diagnostique de la polyurie. *Presse Méd.*, Paris, 1911, n° 29, p. 245.

Herrick. — Note sur un cas de D. I. avec réduction marquée de la diurèse à la suite de la ponction lombaire. *Arch. Int. Méd*, 1912, 10, p. 1.

Herring (P.T.). — App. circulatoire de l'hypophyse (avec figure). *Quart. Journ. Exp. Phys.*, 1908, p. 121.

— Nouvelles observations sur l'anatomie comparée et la physiologie de l'hypophyse. *Quart. Journ. Exp. Phys.*, 1913, p. 76.

— Origine de la substance active du lobe postérieur de l'hypophyse. *Ibid.*, 1914, p. 245.

Herringham (W.-P.). — Un cas de D. I. *Lancet*, 1914, I, p. 16.

Hijmans Van den Bergh et Hasselt. — *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1913, p. 1271.

Hohlweg. — Polyurie dans le cancer du sein. *Münsch. Med. Woch.*, 1914, n° 17.

Hoppe Seyler. — Rapports du D. I. et de l'hypophyse. Son traitement par l'extrait hypophysaire. *Münsch. Medic. Woch.*, 1916, n° 47.

Hoskins et Means. — Rapports de l'état de la circulation et de

l'action de la pituitrine sur la diurèse. *Journ. Pharm. and Exper. Therap.*, 1912-13, p. 435.

Houghton et Merrill. — L'action diurétique de l'adrénaline et le principe actif de l'hypophyse. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 1908, p. 1849.

Houssay (B.-A.). — Sur la polyurie soi-disant hypophysaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1918, p. 381-84.

— La accion fisiologica de los extractos hipofisianos. Buenos-Ayres, 1918, p. 283.

Hutinel et Harvier. — Dystrophie ostéo-musculaire (avec nanisme, etc.). *Arch. Mal. Enf.*, n° 6, 1912.

Ianzen. — Sur le diabète insipide ; un cas remarquable. *Thèse, Halle*, 1899.

Iona (G.). — Ménopause précoce ; syndrome hypophysaire ; opothérapie. *Gaz. degh. Osped.*, Milano, 1916, p. 420.

Iungmann et Meyer (E.). — Recherches expérimentales sur la dépendance de la fonction rénale d'avec le système nerveux. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1913, p. 49.

Jaugeas. — Contribution nouvelle à la radiothérapie des tumeurs hypophysaires. *Journ. Radiol. et Electricité*, 1919, p. 508-516.

Jewett. — Diabète insipide et médication hypophysaire. *Medical Record*, 1914, p. 242-245.

John (G.). — Sur le traitement du D. I. *Med. Klin. Woch.*, 1917, page 368.

Kennaway et Mottram. — Deux observations de diabète insipide et bibliographie de la question des rapports du D. I. avec l'hypophyse. *Quart. Journ. Med.*, Oxford, 1918-19, p. 225-258.

King et Stoland. — Les effets de l'extrait hypophysaire sur l'activité du rein. *Am. Journ. Physiol.*, 1913, p. 405.

Kleeblatt. — Diabète insipide consécutif à une blessure du crâne. *Med. Klin.*, Berlin, 1915, p. 915.

Knowlton et Silvermann. — Mécanisme de la diurèse pituitaire. *Proceed. Amer. Soc. Biol. Chimist.*, 2e *ann. meeting.*, Saint-Louis, décembre 1914.

Kohler. — La polyurie chronique symptôme cérébral. *Zeitsch. f. Heilkunde*, 1886, p. 105.

Konschegg et Schuster. — Influence de l'extrait hypophysaire sur la diurèse. *Deutsch. Med. Woch.*, 1915, p. 1091.

Koopman (J.). — Diabète hypophysaire. *Nederl. Tijdsch. v. Geneesk*, 1919, p. 1071-76.

Kraemer. — Traitement du D. I. par les préparations hypophysaires. *Münsch. Med. Woch*, 1917, p. 773-75.

Kroell (H.). — L'adrénaline dans le D. I. *Strassb. Med. Ztg*, 1910, p. 281.

Kruse. — Tumeurs de l'hypophyse. *Inaug Dissert. Marburg.*, 1894.

Kulz. — Contribution à la pathologie et au traitement du D. I. et D. sucré, 1895.

Labbé et Langlois. — Acromégalie et diabète. *Soc Méd. Hôp. Paris*, 1919, p. 229, 233.

Lacombe. — *Thèse, Paris*, 1842 ; étude sur la polyurie.

Lacroix. — Contribution à l'étude du D. I. *Thèse*, Paris, 1904.

Lagane. — Médication hypophysaire. *Presse Med.*, 1912, n° 59.

Laignel-Lavastine. — Diabète insipide chez une syphilitique. Traitement spécifique. *Soc. Neur.*, 15 mars 1914.

Larré (M.-G.). — Recherches sur la polyurie insipide. Paris, 1907.

Larson (J.-A.). — Corrélations fonctionnelles entre l'hypophyse et la thyroïde. *Am. Journ. Physiol.*, 1919, p. 86.

Launois. — Recherches sur la glande hypophyse de l'homme. *Thèse de la Faculté des Sciences*, Paris, 1904.

Leclercq. — Contribution à l'étude du D. I. ou polyurie dite essentielle. *Thèse*, Paris, 1914.

Lereboullet, Faure-Beaulieu et Vaucher. — Infantilisme et D. I. ; rôle de l'hypophyse. *N. Icon Salpetr.*, 1913, p. 410.

Lereboullet et Faure-Beaulieu. — Effets des injections hypodermiques d'extraits hypophysaires dans le D. I. *Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 26 mars 1914, p. 517.

Lereboullet et Mouzon. — Infantilisme hypophysaire et syphilis. *Soc. Neur.*, juillet 1917.

Lereboullet. — Trois cas de D. I. *Ann. F. M.*, Montevideo, 1917, page 712.

Leriche (R.). — Chirurgie des glandes endocrines. *Journ. Méd.*, Lyon, 1920, p. 415.

Leschke. — Diabète insipide : ses rapports avec l'hypophyse et le cerveau moyen. *Zeitsch. f. Klin. Med.*

Lewi. — Un cas de D. I. *Arch. of Pediatries*, june 1894, p. 449.

Lewis et Mathews. — La Pars Intermedia de l'Hypophyse ; ses relations avec le D. I. *Transl. of the Chicago Pathol. Soc.*, 1913, p. 16-22.

Lichtwitz et Stromeyer. — Le fonctionnement du rein dans le D. I. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, Leipzig, 1914, p. 127.

Lichtwitz. — (Cité par Ambard). *Arch. für Exp. Path. und Pharmacol*, 1911, p. 128.

— Diagnostic différentiel du D. I. et des autres polyuries. *Münsch. Med. Woch*, 1918, p. 575.

Lomovitski (L.-F.). — Diabète insipide à la suite de méningite basilaire. *Russk. J. Kozhn i Ven. Bollezn*, Moscou, 1907, p. 159.

Lurye (Y.-N.). — Diabète insipide à la suite de syphilis. *Idem*, 1913, page 438.

Luzzato. — Diabète insipide par hémorragie dans la neuro-hypophyse et le pédoncule. *Riforma Medica Napoli*, 1918, p. 94.

Madelung. — Blessures de l'hypophyse. *Archiv. f. Klin. Chir.*, 1904.

Magnus. — Le fonctionnement du rein. *Handbuch der Biochemic.* Oppeinheimer, 1900, III, p. 477.

— Tumeur de l'hypophyse améliorée par le traitement opothérapique. *Norsk. Mag. f. Laegevid*, Christiania, 1916, p. 1319.

Magnus et Schafer. — Effet des extraits pituitaires sur le rein. *Journ. Physiol.*, 1901, p. 9.

Mamrot (A.). — Diabète insipide ; dystrophie générale avec prédominance aux glandes génitales ; ensemble symptomatiq. lié à une insuffisance hypophysaire. *Arch. de Méd. des Enfants*, Paris, 1913, p. 927.

Mann (F.-C.). — Les glandes endocrines et l'hibernation. *Am. Journ. Phys.* (Baltimore), 1916, p. 173.

Maranon et Pintos. — Lésion traumatique pure de l'hypophyse ; syndrome adiposo-génital et D. I. *Nouv. Icon. Salp.*, 1916, p. 185.

Maranon et Rosique. — Contribution clinique et expérimentale à l'étude de l'action de l'hypophyse sur la diurèse. *Boletin Soc. Española de Biologia*, 10 mars 1917.

Maranon et Gutisez. — *Idem*. Rôle du liquide céphalorachidien. *El Diglo Med.*, Madrid, septembre 1909, p. 809-810.

Maranon (G.). — Diabetes insipida. 1 vol. 174 p., Madrid, Saturnino Calleja, 1920.

Marek. — Hyperpituitarisme gravidique. *Zentralbl. f. Gynaekol.*, Leipzig, 1911, p. 1612.

Marie (B.). et Bouttier. — D. I. et infantilisme. *Soc. Neurol.*, avril 1913. ; *Rev. Neuv.*, 1913, p. 555.

Marinesco — Deux cas de polyurie familiale dite essentielle. *Soc. Biol.*, 1895, p. 41.

Meyenburg. — (Cité par Kenndway). *Beitrag. z. path. anat. a allg. Path.*, 1916, p. 550.

Meyer (E.). — Le diabète insipide et les autres polyuries. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1904.

— Un cas de D. I. *Berl. Klin. Woch.*, 1912, p. 1642°; *Presse Méd.*, Paris, 1912, n° 79, p. 800.

Millers. — Cité par Kennaway). *Amer. Journ. Med.* Sciences, 1916, page 549.

Moffett et Greenberger. — Le D. I. chez les enfants. *Med. Record, New-York*, 1917, p. 487-95 (bibliographie).

Mohr (H.). — Diabète insipide persistant après une blessure de la base du crâne. *Monatsch. f. Unfallheilk, Leipzig*, 1912, p. 362, in *Journ. Chirurgie*, 1913, p. 326.

Moreschi. — Pathogénie du D. I. *Policlinico*, 1918, p. 97-118.

Motzfeldt (K.). — Hypophyse et diurèse. *Norsk. Mag. f. Laegevidensk*, 1914, p. 1292.

— Pituitaire et fonction rénale. *Boston Med. a Surg. Journ.*, 1916, page 644.

— Etudes expérimentales sur les rapports de l'hypophyse avec la fonction rénale. *Journ. Exp. Med., New-York*, 1917, p. 153.

Mouriquand. — Syndrome adiposo génital avec polyurie. *Congr. Pédiatr.*, 1913.

— Le syndrome adiposo génital. *Th. de Paris*, 1913.

— Les syndromes hypophysaires. *Journ. Méd. Lyon*, 20 juillet 1920, p. 403.

Musser (J.-H.). — Effets de l'usage prolongé de l'extrait hypophysaire. *Am. Journ. Med. Sciences*, août 1913.

Newmark. — Un cas de tumeur avec l'infundibulum chez un enfant, provoquant du diabète insipide avec tolérance à l'alcool. *Arch. Int. Méd.*, 1917, p. 550-63.

Nicolyasen. — Le diabète insipide. *Norsk. Mag. f. Laegevidensk*, 1917, p. 1184-1209.

Norgaard. — Un cas de D. I. traité par la pituitrine. *Hospitalstidende*, Copenhague, 1917, p. 885-902 et 909-927.

Nonne. — Syphilis et système nerveux. Berlin, 1909.

— Guérison de la syphilis congénitale de l'hypophyse par le traitement combiné opothératique et spécifique. *Neuvol. Centralbl*, Leipzig, 1918, p. 194-197.

Nothnagel. — Soif et polydipsie. *Virchow's Archiv. f. path. Anat.*, 1881 p. 435-447.

Novak. — Le diabète insipide gravidique. *Berl. Klin. Woch.*, 1917, page 107.

Oehme. — Recherches expérimentales sur le D. I. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1918.

Oliver et Schafer. — Les glandes à sécrétion interne. Traduction Laroche et Richard, Paris, 1920 (Doin, édit.).

Oppenheim. — Diabète insipide avec hémianopsie. (Cité par Fleurot, page 55).

Orlandi (N.). — Sur un cas de D. I. avec syndrome d'insuffisance pluriglandulaire. *Osped. Maggior.*, Milano, 1914, p. 634.

Ott et Scott. — Action des extraits glandulaires sur la diurèse. *Am. Med.*, 1910, p. 79.

Ottenberg. — Syndrome de Fröhlich dans des cas de tumeur pituitaire. *New-York Med. Journ.*, décembre 1910, p. 122.

Von Pal. — Effets vaso-moteurs de l'extrait hypophysaire. *Wien. Med. Woch.*, 1909, p. 137.

Pandri. — Tumeur adénomateuse de l'hypophyse ; sommeil pathologique. *Rev. Path. Nerv. et Ment.*, 1909, p. 289.

Pardee (H.). — Céphalées pituitaires et leur traitement. *Arch. Int. Med., Chicago*, 1919, p. 174-184.

Parkes, Weber et Schmidt. — Le diabète insipide et l'hypophyse. *Am. Journ. Med. Sc.*, 1916, in *Physiol. Abstracts*, mai 1917, p. 132.

Pechkranc (S.). — Diabète insipide et arrêt de développement. *Soc. Neurol. et Psychiatrie*, de Varsovie, mai 1910, analyse dans *Revue Neurol.*, 1910, p. 579.

Pentimalli et Quercia. — Action de l'adrénaline, de la paragangline et de l'hypophysine sur le rein. *Arch. Ital. Biol.*, 1912-13, p. 33.

Peritz. — Quatre cas d'hydrocéphalie avec symptômes hypophysaires. *Münsch. Med. Woch.*, 1914, p. 1703.

Pichler. — Hypophyse et D. I. *Zentralbl. f. Innere. Med.*, 1903, page 745.

Policard. — L'hypophyse, structure et fonctions. *Journ. Méd. Lyon*, 20 juillet 1920, p. 411.

Pribam (E.). — Polyurie gravidique. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1897, p. 197.

Rachel. — Diabète insipide chez les nourrissons. *Med. Monats.*, New-York, octobre 1891.

Rathery. — Diabète insipide datant de l'enfance. *La Clinique*, Paris, 1914, p. 130.

Raymond. — Le sommeil dans les tumeurs cérébrales. *Presse Méd.*, 3 janvier 1906.

Rebensburg. — Infantilisme et D. I. *Berl. Klin. Woch.*, 1900, n° 32.

Renon et Delille. — Sur les effets des extraits d'hypophyse, de surrénales, de thyroïde et d'ovaire, en injections intrapéritonéales chez le lapin. *C. R. Soc. Biol*, 1908, p. 1037.

Ress (M.). — Influence des extraits hypophysaires sur l'élimination diurne de l'urine. *Am. Journ. of Physiol.*, 1918, u. 471.

Richardière et Sicard (J.-A.). — Maladies de la nutrition, in traité Brouardel et Gilbert.

Richter. — Polyurie hypophysaire avec étude physiologique du travail du rein, *III*e *Congr. de la Soc. Intern. d'Urologie*, Berlin, juin 1914.

Rodhe (E.). — Un cas de D. I. traité avec succès par des injections de strychnine. *Hygica*, Stockholm, 1908, p. 1178.

Römer (C.). — Relations entre la fonction hypophysaire et le D. I. *Deutsch. Med. Woch.*, 1914, p. 108.

Rosenbloom et Price. — Etude du métabolisme d'un cas de D. I. *Am. Journ. Dis. Child.*, 1916, p. 53.

Rosenbloom (J.). — Suppression de la polyurie, dans un cas de D. I., par l'extrait hypophysaire. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1918, page 1292.

Rosendorff et Unna. — Diagnostic différentiel et traitement du D. I. *Berlin Klin. Woch.*, 1911, p. 377.

Rosenfeld (G.). — Traitement du D. I. par l'extrait hypophysaire. *Berl. Klin. Woch.*, 1916, p. 553-555.

Rosenhaupt. — Tumeur de l'hypophyse avec polyurie. *Berl. Klin. Woch.*, 1903, p. 723.

Ruggiero (E.). — Diabète insipide (deux cas). *Ann. di Med. Nav.*, Roma, 1913, p. 520.

Sahut (R.). — De la polyurie essentielle chez l'enfant. *Thèse*, Paris, 1908.

Saint-Girons. — Les albumines du sérum sanguin au cours des maladies infectieuses. *Thèse*, Paris, 1913.

Sainton et Roll. — Contribution à l'étude des syndromes pluriglandulaires : diabète infantile ; tumeur de l'hypophyse et infantilisne. *Rev. Neurol*, juin 1913, p. 785.

— Le diabète hypophysaire. *Gaz. des Hôp.*, 2 sept. 1913, p. 1553.

Sakovitch. — Sur l'origine du sommeil : étude des relations entre le sommeil et le fonctionnement de la gl. pituitaire. *Rev. Med.*, 10 avril 1906, p. 369.

Salmon (A.). — Sur les rapports entre l'hypophyse et la léthargie des animaux hibernants. *Lo Sperimentale, Florence*, 1916, p. 345.

Satre. — Sur un cas d'insuffisance hypophysaire traité avec succès par l'opothérapie. *Dauphine Méd.*, août 1907.

Schafer et Herring. — Effets des extraits hypophysaires sur le rein. *Philos. Trans. Roy. Soc.*, London, 1906, p. 129.

Schafer et Magnus. — Effets des extraits hypophysaires sur le rein. *Journ. Physiol.*, London, 1901, p. 9.

Schnoor (E.-W.). — L'hypophyse et ses maladies. *Journ. Mich. M. Soc. Grand Rapid.*, 1919.

Schulmann (E.). — La syphilis des gandes endocrines. *Paris Médical*, 1920, n° 22, p. 442, p. 87-96.

Schwenkenbecker (A.). — Contribution à l'étude du diabète insipide. *Münisch. Med. Woch.*, 1909, p. 2564.

Seiler (F.). — Pour servir à l'étude du D. insipide. *Zeitsch. f. Klin. Méd.*, Berlin, 1907, p. 1.

Sekiguchi (S.). — Troubles hypophysaires dans le cancer du sein. en rapport avec le diabète insipide. *Ann. Surg. Phil.*, 1916, p. 297.

Sequeira. — Un cas de D. I. avec Xanthomes papuleux et noduleux. *Brit. Journ. Dermat.*, London, 1914, p. 332.

Shamoff (V.-N.). — Sur la décharge sécrétoire de l'hypophyse produite par l'excitation du gangl. cervical supérieur. *Am. Journ. Physiol.*, Baltimore, 1916, p. 279.

Simmonds. — Hypophyse et D. I. *Münsch. Med. Woch.*, 1913, p. 127 et 1914, p. 180.

— Atrophie du lobe antérieur de l'hypophyse et cachexie hypophysaire. *Deutsch. Med. Woch.*, 1918, p. 853.

Socin. — Sur le diabète insipide. *Zeit. f. Klin Med.*, Berlin, 1913, page 294.

Soeca. — Sur un cas de sommeil prolongé pendant sept mois, par tumeur de l'hypophyse. *Nouv. Icon. Salpêtr.*, 1900, p. 101-115.

Sourdel. — Les syndromes pluriglandulaires. *Thèse* de Paris, 1912.

Spanbock et Steinhaus. — Polyurie chez un syphilitique. *Berl. Klin. Woch.*, 1912.

Sprinzels. — Cas d'infantilisme et D. insipide (in Chauvet, p. 183), 1912.

Steiger (O.). — Sur un cas de D. I. et ses rapports avec les sécrétions internes et le système du vague. *Deutsch. Med. Woch.*, 1912, page 1869.

Stendell (W.). — Die hypophysis cerebri. *Lehrbuch d. Vergl. Mikrosk. Anat. der Virbelticre. A Appel. Steil.*, Iéna, Fischer, 1914.

Stephenson (S.). — Dyspituitarisme chez une jeune fille de 15 ans. *Brit. Journ. Childr. Discas.*, London, 1916, p. 149.

Strada. — Examen de nombreux cas de tumeurs de l'hypophyse sans polyurie. *Virchow's Archiv.*, 1911, p. 1.

Strauss (H.). — D. I. et arrêt de développement ; remarques pour le diagnostic différentiel du D. I. *Folia Urologica*, Leipzig, 1911, page 389.

— Sur le traitement diététique du D. I. et des polyuries semblables. *Vort. u Prakt. Therap.*, Leipzig, 1913, p. 111.

Tallquist. — Recherches sur un cas de D. I. *Zeit. f. Klin. Med.*, 1903, p. 181.

Thaon. — Action des extraits d'hypophyse sur le rein. Remarques sur l'opothérapie hypophysaire. *Soc. de Biol.*, 22 octobre 1910.

Thompson et Johnston. — Effets du traitement hypophysaire. *Journ. Physiol.*, London, 1905, p. 189-197.

Trerotch. — Action de l'extrait aqueux du lobe postérieur de l'hypophyse chez les cardiaques et les néphrétiques. *Riv. crit. di clin. méd.*, 10 août 1907, p. 512, et 17 août, p. 528.

Tzarkies (Mlle). — Diabète insipide et hypoazoturie chez l'enfant. *Thèse*, Montpellier, 1913.

Umber. — Maladies de la nutrition et du métabolisme. Berlin, 1914.

Variot. — Dipsomanie avec polyurie chez un enfant de quatre ans. *Soc. Méd. Hôp.*, 1899, p. 155.

Vaucher. — L'hydrémie des hightiques et des cardiaques wdémateux. *Thèse*, Paris, 1911.

Verstraete et Sable. — Sur un cas de D. I. coexistant avec des lésions anciennes du corps strié et suivi de tuberculose pulmonaire. *Journ. des Sciences Médicales de Lille*, 1908, p. 278.

Versauni (M.). — L'adrénaline dans un cas de D. I. *Gazz. d'Osped.*, Milano, 1907, p. 637.

Vinay. — Polyurie et grossesse. *Lyon Méd.*, 1908, p. 397.

Von den Velden. — Traitement du D. I., in *Münsch. Med. Woch.*, 1914, p. 850.

Wagner Janregg et Bayer. — *Lehrbuch der Organtherapie*, Leipzig, Thieme, 1914, .

Weber (F.-P.). — Diabète insipide chez un enfant avec Wassermann positif. Remarques sur la polyurie des enfants et l'infantilisme. *Brit. Journ. Child. Discas*, 1912, p. 211.

Weber et Schmidt. — Un cas de D. I. avec des îlots de nécrose dans le lobe post. de l'hypophyse. *Amer. Journ. Med. Scienc.*, 1916, p. 829 (in *Endocrinology*, I, n° 4).

Weil (A.). — Sur la forme héréditaire du D. I. *Arch. f. Klin. Med.*, Leipzig, 1908, p. 180.

Weygandt. — Tumeur de la base du cerveau avec polyurie adiposite, troubles psychiques qui revinrent et disparurent successivement. *Berl. Klin. Woch.*, 1916, p. 1227.

Whippham (T.-R.). — Diabète insipide et infantilisme. *Proc. Roy. Soc. Med.*, London, 1914, sect. Children, p. 10.

Williams (J.). — D. I. : étude de l'action sur le métabolisme de l'extrait pituitaire. *Endocrinology*, 1917, p. 312.

Zundnl (C.-E.). — D. I. et infantilisme et D. I. héréditaire. *Proc. Roy. Soc. Med.*, London, 1913, sect. Child., p. 2.

Paris.— Typ. A. Davy et Fils aîné, 52, rue Madame.— *Tél. Saxe* 04-19